

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. акад. И. П. ПАВЛОВА

# УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор  
Н. А. ЯИЦКИЙ

Том XIX · № 2 · 2012

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПБГМУ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2012

## РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –  
Н. А. Яицкий – акад. РАМН  
Зам. главного редактора –  
Э. Э. Звартау – д. м. н., проф.  
Ответственный секретарь –  
Л. А. Алексина – д. м. н., проф.  
Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.  
Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.  
Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.  
А. Я. Гриненко – д. м. н., проф.  
В. В. Гриценко – д. м. н., проф.  
Г. И. Заславский – д. м. н., проф.  
Ю. Д. Игнатов – акад. РАМН  
М. М. Илькович – д. м. н., проф.  
А. И. Крылова – к. м. н., доцент  
Н. Г. Незнанов – д. м. н., проф.  
Н. Н. Петрищев – д. м. н., проф.  
Ю. С. Полушин – чл.-корр. РАМН  
М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.  
С. А. Симбирцев – д. м. н., проф.  
А. В. Смирнов – д. м. н., проф.  
В. В. Тец – д. м. н., проф.  
В. В. Томсон – д. м. н., проф.  
А. А. Тотолян – чл.-корр. РАМН  
В. Н. Трезубов – д. м. н., проф.  
Е. В. Шляхто – акад. РАМН

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАМН (Санкт-Петербург)  
С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
Ю. С. Астахов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
В. Л. Быков – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
А. А. Воробьев – акад. РАМН (Москва)  
Г. И. Воробьев – акад. РАМН (Москва)  
А. М. Дыгай – д. м. н., проф. (Томск)  
Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)  
М. Т. Луценко – д. м. н., проф. (Благовещенск)  
Л. В. Поташов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)  
М. Р. Сапин – акад. РАМН (Москва)  
В. М. Седов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
С. Б. Середенин – акад. РАМН (Москва)  
А. А. Скоромец – акад. РАМН (Санкт-Петербург)  
М. М. Соловьев – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
А. С. Тиганов – акад. РАМН (Москва)  
Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)  
И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)  
Н. А. Яицкий – акад. РАМН (Санкт-Петербург)  
Э. С. Габриелян – акад. (Ереван)  
В. Н. Гурин – акад. БАН (Минск)  
Г. Г. Лежава – д. м. н., проф. (Тбилиси)  
Jan M. van Ree (Нидерланды)  
F. De Rosa (Италия)  
George E. Woody (США)  
James A. Hoxie (США)  
Ian Frank (США)  
A. Zander (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редактор *Л. А. Алексина*  
Обложка и художественное оформление *Е. В. Корнилова*  
Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*  
Корректор *В. А. Черникова*

Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.  
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.  
Подписано в печать 08.02.2012. Формат бумаги 60x90<sup>1/8</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 1000 экз. № 456/12. Заказ \_\_\_\_\_.  
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Часть I. Биологическая химия

*Посвящается 150-летию С. С. Салазкина*

### Исторический материал

Л. В. Галебская, И. Г. Щербак

ВКЛАД ПРОФЕССОРА С. С. САЛАЗКИНА В СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ БИОХИМИИ БЕЛКА ..... 6

### Оригинальные работы

Е. В. Агеева, Ю. В. Фролова, Н. Г. Никульчева, А. Д. Денисенко

ЛИПОЛИЗ ПЛАЗМЕННЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНЫМИ  
ФОРМАМИ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ ..... 10

Е. Г. Виленская, А. В. Туаева, А. М. Ефремов, Э. Б. Диже, И. А. Лапиков, Д. А. Могиленко, С. В. Орлов, А. П. Перевозчиков  
ЭФФЕКТ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА НА ЭКСПРЕССИЮ

ГЕНА АПОЛИПРОТЕИНА А-1 МЫШИ ..... 12

Е. Е. Ларионова, А. Д. Денисенко

ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ  
И ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ НА АПОПТОЗ МАКРОФАГОВ ..... 16

Т. Ф. Субботина, М. О. Новак, Ю. В. Картышкина, А. С. Щурева, М. А. Думпис

ВЛИЯНИЕ ФУЛЛЕРЕНОЛА C<sub>60</sub>(ОН)<sub>24</sub> НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА *IN VITRO* ..... 19

Д. А. Танянский, И. А. Мартынихин, А. Д. Денисенко

ТЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СВЯЗЬ ЕГО ПРОЯВЛЕНИЙ С СОДЕРЖАНИЕМ АДИПОКИНОВ  
У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ С ГРУППОЙ ПСИХИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ  
ПАЦИЕНТОВ С ИБС ..... 22

Т. С. Гуревич

РОЛЬ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ  
ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У СПОРТСМЕНОВ ..... 27

Л. В. Галебская, И. Л. Соловцова, В. П. Фаенкова, М. А. Соловьева, Д. А. Овчинников

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЫ КРОВИ НА СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КОПРОПОРФИРИНА III ..... 30

### Краткие сообщения

Т. А. Богомаз, Л. Б. Пиотровский, М. А. Думпис, И. Г. Щербак, Л. В. Галебская

ФУЛЛЕРЕНОЛ В СИСТЕМЕ «СЫВОРОТКА КРОВИ – ЭРИТРОЦИТ» ..... 34

И. Л. Соловцова, Е. А. Воробьев, И. А. Курпас, М. А. Соловьева

УЧАСТИЕ НЕКОТОРЫХ АПОПТОТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РАДАХЛОРИН-ИНИЦИИРОВАННОМ  
ФОТОГЕМОЛИЗЕ ..... 35

В. П. Фаенкова, И. Л. Соловцова, Е. А. Воробьев, А. Д. Денисенко, Л. В. Галебская

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ТРАНСПОРТА РАДАХЛОРИНА ПЛАЗМОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ..... 36

## Часть II. Судебная медицина

### *Посвящается 110-летию кафедры судебной медицины и правоведения СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*

#### Исторический материал

О. Д. Ягмуров

110 ЛЕТ КАФЕДРЕ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ И ПРАВОВЕДЕНИЯ СПБГМУ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА ..... 39

#### Организация здравоохранения

Э. С. Наумов

МЕТОД КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧЕЙ - СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТОВ ..... 43

О. Е. Амелехина, П. Н. Рязанов

ОРГАНИЗАЦИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ С МЕДИЦИНСКИМИ УЧРЕЖДЕНИЯМИ  
В УСЛОВИЯХ РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДОРОВЬЕ» ..... 45

#### Оригинальные работы

В. Л. Попов, В. М. Караваев

ВЛИЯНИЕ ОБСТОЯТЕЛЬСТВ ПОЛУЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ НА ХАРАКТЕР СМЕРТЕЛЬНОЙ СОЧЕТАННОЙ  
ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ ..... 47

В. Л. Попов, О. А. Егорова

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРТНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ,  
ОСЛОЖНЯЮЩИХСЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ..... 48

Г. Н. Зарафьянц, В. А. Башарин

АСПЕКТЫ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СОЧЕТАННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НЕЙРОТРОПНЫМИ ЯДАМИ ..... 54

Д. А. Ефимов

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ШОКОГЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ ..... 58

И. Ю. Салова, П. В. Степанова

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА  
ПО СЕВЕРО-ЗАПАДНОМУ ФЕДЕРАЛЬНОМУ ОКРУГУ В 2005–2009 гг. .... 59

Л. В. Петров, И. Ю. Салова

ХАРАКТЕРИСТИКА ОЧАГОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ  
ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА ..... 61

М. Г. Рыбакова, И. А. Кузнецова

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ..... 64

О. Д. Ягмуров, А. Е. Сафрай, Н. А. Кузнецова

ПРАКТИКА ПОСМЕРТНЫХ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТРУПОВ  
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛЮДЕЙ ..... 68

Р. В. Петров

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛИЧНОСТИ ПО ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ОСОБЕННОСТЯМ ТУРЕЦКОГО СЕДЛА ЧЕРЕПА ..... 70

О. О. Большакова, Т. Х. Юсипова, Г. М. Нутфуллина, И. А. Кузнецова

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КРЫС  
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОСТМЕНОПАУЗЫ ..... 72

В. Л. Сидоров, О. Д. Ягмуров

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ИФА  
И РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ ..... 75

#### Вопросы преподавания

Г. Н. Зарафьянц, О. Д. Ягмуров

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ В СПБГМУ ИМ. АКАД. И. П. ПАВЛОВА  
В СООТВЕТСТВИИ С НОВЫМ ГОСУДАРСТВЕННЫМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫМ СТАНДАРТОМ ..... 79

О. Д. Ягмуров, Г. Н. Зарафьянц, А. И. Русанова

ПРЕПОДАВАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ «ПРАВОВЕДЕНИЕ» В СПБГМУ ИМ. АКАД. И. П. ПАВЛОВА ..... 82

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

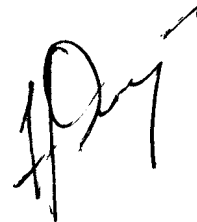
Первая часть данного выпуска журнала посвящена 150-летию профессора Сергея Сергеевича Салазкина (10 марта 1862 г. – 4 августа 1932 г.).

Сергей Сергеевич Салазкин был основоположником и заведующим кафедрой физиологической химии (биохимии) Женского медицинского института (с 1898 по 1911 гг.) – Первого ленинградского медицинского института (с 1925 по 1931 гг.). С 1905 по 1911 гг. он возглавлял ЖМИ, став первым выборным ректором нашего вуза.

Профессор С. С. Салазкин известен как выдающийся общественный деятель. В августе-октябре 1917 г. он являлся членом Временного Правительства. Был назначен министром просвещения. За свою политическую деятельность он дважды был узником Петропавловской крепости, неоднократно подвергался ссылке.

Профессор Сергей Сергеевич Салазкин был соратником Ивана Петровича Павлова и внес огромный вклад в развитие мировой биохимии.

Главный редактор журнала,  
президент СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
академик РАМН, профессор



*Н. А. Яуцкий*

© Л. В. Галевская, И. Г. Щербак, 2012 г.  
УДК 612.398:92 Салазкин

Л. В. Галевская, И. Г. Щербак

## ВКЛАД ПРОФЕССОРА С. С. САЛАЗКИНА В СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ БИОХИМИИ БЕЛКА

Кафедра биохимии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Белки, или «белковые тела» (исторический термин), составляют основу функционирования всех живых организмов. Эти молекулы отличаются значительным разнообразием своей структуры и способов взаимодействия друг с другом и прочими молекулами. При этом каждое взаимодействие сопровождается конформационными переходами, т. е. изменением пространственной организации белковой молекулы. Динамичность как свойство белковых тел, проявляется не только в конформационных переходах, но также в постоянном обновлении этих молекул. Разные белки значительно различаются по длительности своего существования в биологическом объекте. Время «жизни» некоторых белков измеряется секундами или минутами, других же – достигает нескольких дней, месяцев или даже лет. Интересно то, что процесс распада (катаболизма) белков вовлечен в выполнение организмом практически всех физиологических функций: от оплодотворения яйцеклетки до осуществления мыслительных процессов.

Еще одной особенностью белковых молекул является наличие в их составе значительного количества азота. Белки синтезируются из протеиногенных аминокислот, содержащих азот аминогрупп, а при катаболизме аминный азот включается в синтезируемую организмом мочевину и/или мочевую кислоту. При этом включение азота в конечные продукты катаболизма может происходить как после предварительного освобождения аммиака, так и путем переноса аминогруппы с аминокислот.

### СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ САЛАЗКИН: ИССЛЕДОВАНИЕ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА

Изложенная выше современная концепция функционирования и метаболизма белка сформировалась при непосредственном участии Сергея Сергеевича Салазкина, основателя кафедры биохимии Женского медицинского института, выдающегося биохимика нашей страны.

Приступая к изучению азотистого обмена, С. С. Салазкин имел за плечами два высших образования. Естественно-научное образование он получил в Императорском Санкт-Петербургском университете, а медицинское – в Киевском университете св. Владимира. После получе-



Профессор С. С. Салазкин

ния звания лекаря С. С. Салазкин был оставлен ассистентом при кафедре физиологической химии (историческое название биохимии) Киевского университета. В 1986 г. он переехал в Санкт-Петербург и приступил к работе в первом в России научно-исследовательском медико-биологическом центре, а именно – Императорском Институте экспериментальной медицины (ИЭМ).

Руководитель химического отдела ИЭМ профессор Марцелий Вильгельмович Ненцкий [2] привлек молодого ученого С. С. Салазкина к исследованию проблемы обезвреживания аммиака. Одним из главных научных устремлений М. В. Ненцкого было изучение азотистого обмена. В частности, его интересовал вопрос о происхождении мочевины как главного из азотсодержащих продуктов обмена веществ. В те времена существовало мнение, что мочевина уже в готовом виде содержится в «белковых телах» пищи и освобождается при их распаде в организме. Эксперименты, которые М. В. Ненцкий и О. Шульцен поставили еще в 1869 г., показали, что скорлennenые собакам аминокислоты лейцин и гликоголл (историческое название глицина) превращаются в организме в мочевину, выводимую затем с мочой. Эти и другие результаты привели авторов к мысли о том, что предшественником мочевины является аммиак, образующийся при разрушении белков и аминокислот. Так возникла ангидридная теория образования мочевины в живом организме. Суть ее сводится к тому, что при метаболической деградации белков содержащийся в них аминокислотный азот освобождается в виде аммиака, который нейтрализуется в реакции с углекислотой (тоже известным в то время конечным продуктом метаболизма). Возникающий углекислый аммоний содержит на два атома кислорода и четыре атома водорода больше, чем молекула мочевины. Поэтому вполне логичным представлялся вывод авторов о том, что углекислый аммоний может превращаться в мочевину, теряя сначала одну молекулу воды (с образованием карбаминовокислого аммония),

а затем и другую (превращаясь тем самым в готовую мочевину).

Для подтверждения или опровержения ангидридной теории синтеза мочевины профессор М. В. Ненцкий предложил Сергею Сергеевичу Салазкину исследовать проблему превращения аммиака в мочевину и посоветовал провести для этого опыты на изолированной печени собак. Для этой цели Сергей Сергеевич Салазкин использовал аппарат (рис. 1), позволявший производить перфузию изолированной печени экспериментальных собак их же кровью с добавлением определенного количества аминокислот. Немногим более года понадобилось С. С. Салазкину, чтобы выполнить кропотливую и трудоемкую работу и представить ее результаты в виде диссертации на степень доктора медицины. Сергей Сергеевич защитил докторскую диссертацию [1] в Военно-медицинской академии в конце 1897 г. (рис. 2). Уже в ближайшие месяцы по материалам диссертации появились две обширные статьи в одном из ведущих биохимических журналов того времени – «Hoppe-Sayler's Zeitschrift fur physiologische Chemie» [8, 9].

Самым выдающимся достижением, отраженным в докторской диссертации, стало установление С. С. Салазкинским того факта, что печень млекопитающих способна синтезировать мочевину прямо из аминокислот, без промежуточного освобождения аммиака. Тем самым впервые была поколеблена «ангидридная» теория, кото-

рую разделяли, пожалуй, все авторитетные ученые той поры. Постепенно новый взгляд не только получал разнобразные подтверждения, но и стимулировал многих исследователей на разработку вопроса о том, каким именно образом участвует в биогенезе мочевины каждая из известных (и вновь открываемых) аминокислот.

Но лишь через 35 лет после пионерских исследований С. С. Салазкина удалось установить, что биосинтез мочевины осуществляется путем циклического процесса, в который вовлекаются три аминокислоты (аспартат, аргинин, орнитин). Решающий вклад внесли немецкие исследователи Ганс Кребс и Курт Гензеляйт, опубликовав в 1932 г. представления, получившие название «орнитинный цикл мочевинообразования». Впрочем, и это было не последней точкой в решении вопроса механизмов биосинтеза мочевины. Понадобились еще более трех десятилетий, чтобы открыть в митохондриях печени карбамилфосфат-синтетазу – фермент, который внедряет в орнитинный цикл по молекуле аммиака и углекислоты, предварительно объединив их. Кроме того, было установлено, что второй атом азота в молекуле синтезируемой мочевины включается в орнитинный цикл без промежуточного освобождения аммиака (и без затраты энергии). Происходит это путем прямого переноса аминокислотной группы с почти любой аминокислоты на «заготовку» будущей мочевины в одном из звеньев орнитинового цикла (реакция трансдезаминирования).

ппаратъ для пропуеканія крови черезъ вырѣзанные органы.

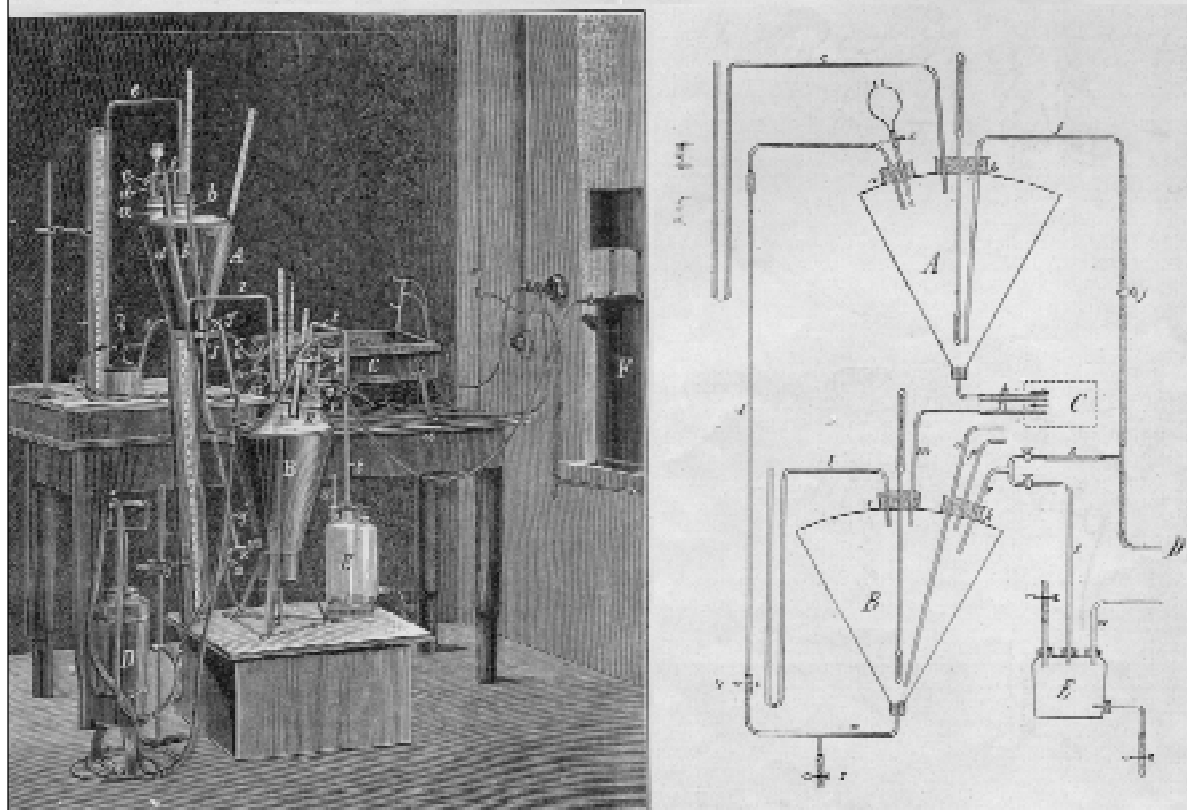


Рис. 1. Устройство для проведения экспериментов с перфузией кровью изолированной печени экспериментальных животных

Интересно отметить тот факт, что в более поздний период своей научной деятельности (1930–1931 гг.), будучи профессором, заведующим кафедрой биохимии 1 Ленинградского медицинского института, С. С. Салазкин заинтересовался исследованием недавно открытой аргиназы – фермента, который непосредственно освобождает мочевины из аргинина в ходе орнитинового цикла [7, 10, 11]. Прозорливость ученого становится очевидной, если учесть, что открытие этого цикла Г. Кребсом и К. Гензелейтом еще не было опубликовано. Таким образом, оригинальные данные С. С. Салазкина и его учеников оказались в определенном смысле опережающими, ибо раскрывали некоторые свойства аргиназы, в том числе ее чувствительность к ряду факторов среды (включая воздействие кислорода, уголекислоты, цистеина, солей тяжелых металлов).

Внимание Сергея Сергеевича было обращено на еще один продукт азотистого обмена, а именно – мочевую кислоту. В 1901 г. им совместно с сотрудницей Екатериной Федоровной Ковалевской было показано, что мочевая кислота может синтезироваться в изолированной печени гусей из аргинина или молочнокислого аммония, добавляемых к перфузируемой крови [12]. Для этих целей также использовался аппарат, показанный на рис. 1. По свидетельству ученика и сотрудника С. С. Салазкина Леонида Тихоновича Соловьева, известнейший английский биохимик Ф. Г. Гопкинс 30 лет спустя сообщал

в письме к С. С. Салазкину, что этот классический опыт ежегодно демонстрируется в его лаборатории на лекциях для студентов.

### УЧЕНИЕ О ФЕРМЕНТАХ И ПРОТЕОЛИЗЕ В ТРУДАХ С. С. САЛАЗКИНА

Будучи одним из создателей биологической химии, С. С. Салазкин стремился не только добывать новые факты, но и глубоко их осмысливать. Именно этим, надо полагать, объясняется обращение ученого к ферментам. Ведь если простую дегидратацию уголекислого аммония до мочевины еще можно было рассматривать как спонтанный химический процесс, то образование мочевины прямо из аминокислот требовало аргументации. Это соображение, по-видимому, и стимулировало интерес Сергея Сергеевича к ферментам. Во всяком случае, уже в 1902 г. он опубликовал первую из своих работ в этой области [3]. С позиций сегодняшнего дня, бросается в глаза крайняя ограниченность и экспериментальных возможностей и общего уровня научных познаний того времени. Об активности протеолитических ферментов судили по нарастанию концентрации свободных amino- и карбоксильных групп. Первая из работ С. С. Салазкина, посвященных ферментам, была реакцией на только что опубликованную статью О. Конгейма, который обнаружил в экстрактах слизистой оболочки кишки протеолитическую активность, названную им новым ферментом – эрепсином. Используя возможность получения в лаборатории И. П. Павлова естественных пищеварительных соков, Сергей Сергеевич показал, что активность эрепсина выявляется и в чистом кишечном соке. Примечательно, что автор не утверждает, что протеолитическая активность присуща только кишечному соку. Более того, он подчеркивает, что протеолитическое действие кишечного сока была значительно слабее, чем испытанных О. Конгеймом экстрактов из слизистой оболочки. Такую скрупулезность в оценке полученных результатов стало возможным оценить в полной мере лишь спустя многие десятилетия, когда окончательно было установлено, что переваривание белков пищи осуществляется все-таки не внутриклеточно (как можно было подумать на основе опытов О. Конгейма), а ферментами пищеварительных соков. А более слабая активность ферментов кишечного сока (по сравнению с экстрактами из слизистой кишки) получила не только свое подтверждение, но и полное объяснение только в результате открытия А. М. Уголевым эффекта пристеночного пищеварения.

Помимо экспериментальной работы, Сергей Сергеевич большое внимание уделял анализу биохимической литературы и в своих обзорах [5, 6] не только давал критическую оценку результатам исследований разных авторов, но и наметил пути дальнейшего развития биохимии белка. В обзоре [5] он дал четкое понятие об абсолютной, относительной и стереоспецифичности ферментов. Из всего разнообразия мнений о природе ферментов он остановился на совершенно правильной гипотезе, подтвержденной в последующие годы. У него не возникало сомне-



Рис. 2. Титульный лист диссертации на степень доктора медицины Сергея Сергеевича Салазкина



ний в том, что ферменты, и в частности протеиназы, являются белками. Объяснение стереоспецифичности ферментов он нашел в асимметрии структуры катализатора, что полностью соответствует действительности. По вопросу о классификации протеиназ Сергей Сергеевич писал: «Рациональное деление протеиназ должно было бы основываться на знании и сравнении тех особых структурных группировок, на которые распространяется их действие». Вместе с тем, как он справедливо заметил, что «в отношении их действия нужно указать, что связи, ими разрушаемые, неизвестны, а продукты, являющиеся результатом их ферментативной реакции, мало изучены». За время, прошедшее со времени написания статьи, субстратная специфичность большого количества протеиназ была установлена. Однако проблему субстратной специфичности протеолитических ферментов можно считать далекой от полного разрешения даже в начале XXI в. В трактовке данных литературы о регистрации протеолиза по регистрации нарастания свободных amino- и карбоксильных групп угадывается мнение автора о механизме ферментативного катализа, заключающемся в промежуточном ацилировании активного центра протеиназы.

Гениальным предвидением Сергея Сергеевича Салазкина было предположение о возможности применения протеиназ и неферментативных катализаторов протеолиза для установления первичной структуры белков. В обзоре «Значение белковых ферментов для изучения структуры белков» [6] он писал: «Самым трудным для решения вопроса в отношении строения белка является вопрос о порядке чередования отдельных строительных камней и взаимного их расположения». Далее он писал о том, что для решения этой задачи «нужно искать новые пути». Предлагаемый Сергеем Сергеевичем путь заключается в анализе фрагментов белка, полученных путем его обработки последовательно несколькими протеиназами. В период написания обзора уже была информация о продуктах расщепления казеина и клупеина под действием трипсина, эрепсина (смесь панкреатических и кишечных пептидаз) и папаина. Из анализа этих данных были сделаны выводы о преобладании определенных аминокислот в некоторых участках исследованных белковых молекул. В последующие годы предложенный метод нашел широкое применение и дал значительную информацию о химическом строении многочисленных белков. В настоящее время способ определения первичной структуры белка автоматизирован, но до сих пор подготовительный этап секвенирования белков включает его обработку трипсином и/или папаином! Эти ферменты нашли широкое применение в изучении доменной структуры белков.

В годы активной научной деятельности профессора С. С. Салазкина протеолитические ферменты связывали только с явлениями переваривания пищевого белка и аутолиза тканей. Такое представление сохранялось до середины XX в. Впоследствии оказалось, что протеиназы участвуют также в таких биологически важных процессах, как посттрансляционная модификация белка, оплодотворение, образование биологически активных веществ, функционирование иммунной системы, свертывание крови, фибринолиз. А в основе функционирования протеиназ лежат как раз особенности их субстратной специфичности, вопросы, так волновавшие профессора С. С. Салазкина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научная деятельность профессора Сергея Сергеевича Салазкина проходила в сложные исторические периоды: революции (1905, 1917 гг.), войны (Первая мировая, Гражданская), послевоенной разрухи. Даже в относительно спокойное время его исследовательская работа прерывалась в связи с бурной общественной деятельностью. Сергей Сергеевич участвовал в работе народовольческих кружков, был членом Временного Правительства, дважды находился в заточении в Петропавловской крепости, не раз подвергался ссылкам. Несмотря на сравнительно недолгий период активной научной деятельности, С. С. Салазкин оставил заметный след в истории становления и развития биологической химии. Его имя и весомые научные заслуги даже многие десятилетия спустя упоминаются в энциклопедиях, монографиях, учебниках. Научные идеи профессора С. С. Салазкина находят подтверждение и развитие в современной биохимии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вопросы медицинской химии. 1949. Т. 1. № 1–2. С. 347–351.
2. Врач. 1901. № 44. С. 1349–1352.
3. Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии. 1902. Т. XIV. С. 791–795.
4. Салазкин С. С. К вопросу о роли печени в образовании мочевины у млекопитающих животных: дис. ... д-ра мед. наук. 1897. 130 с.
5. Успехи биологической химии. 1927. № 5. С. 114–139.
6. Успехи биологической химии. 1927. № 5. С. 140–155.
7. Salazkin S. S. Biochemische Zeitschrift. 1932. Vol. 205.
8. Salazkin S. S. Hoppe-Sayler's Zeitschrift fur physiologische // Chemie. 1897. Vol. 25. P. 128–151.
9. Salazkin S. S. Hoppe-Sayler's Zeitschrift fur physiologische // Chemie. 1897. Vol. 25. P. 449–491.
10. Salazkin S. S. Hoppe-Sayler's Zeitschrift fur physiologische // Chemie. 1930. Vol. 192.
11. Salazkin S. S. Hoppe-Sayler's Zeitschrift fur physiologische // Chemie. 1931. Vol. 200.
12. Salazkin S. S., Kovalevskaya E. F. Hoppe-Sayler's Zeitschrift fur physiologische // Chemie. 1901. Vol. 33.

© Коллектив авторов, 2012 г.  
УДК 616.153.915:616.153.426.23

**Е. В. Агеева, Ю. В. Фролова,  
Н. Г. Никульчева, А. Д. Денисенко**

## **ЛИПОЛИЗ ПЛАЗМЕННЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНЫМИ ФОРМАМИ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ**

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Известно, что дислипопротеинемии играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. Механизмы возникновения некоторых дислипопротеинемий хорошо изучены. Вместе с тем существует целый ряд дислипопротеинемий с недостаточно ясными этиологией и патогенезом заболевания. К таким нарушениям обмена липопротеинов относятся, в частности, несемейные формы комбинированной дислипопротеинемии (к-ДЛП) и изолированной гипертриглицеридемии (и-ГТГ). Данные дислипопротеинемии характеризуются повышенной концентрацией триглицеридов (ТГ) и сниженной концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) в плазме крови. При к-ДЛП наблюдается также и повышенное содержание ХС в плазме крови.

Известно, что основную роль в развитии гипертриглицеридемии может играть нарушение гидролиза плазменных ТГ липопротеинлипазой (ЛПЛ) – ферментом, расположенным на эндотелии сосудов [5–7]. Нужно отметить, что до настоящего времени остается недостаточно выясненным вопрос о характере связи активности ЛПЛ с развитием указанных дислипопротеинемий. Поэтому в настоящей работе была определена не только активность фермента, но и проанализирована эффективность липолиза у пациентов с различными нарушениями липидного обмена.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование были включены 46 пациентов, находившихся в клинике липидологии НИИЭМСЗО РАМН. Фенотипирование дислипопротеинемий производили по критериям, предложенным А. Н. Климовым и Н. Г. Никульчевой [2]. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых индивидуумов, имеющих уровень триглицеридов (ТГ) в плазме крови  $< 2,26$  ммоль/л, общего холестерина (ОХС)  $< 6,46$  ммоль/л, ХС ЛВП  $\geq 0,93$  ммоль/л. В группу больных с несемейной к-ДЛП вошли 14 пациентов с уровнем ТГ  $\geq 2,26$  ммоль/л, ОХС  $\geq 6,46$  ммоль/л. В группу больных с и-ГТГ были включены 12 пациентов с уровнем ТГ  $\geq 2,26$  ммоль/л, ОХС  $< 6,46$  ммоль/л. Из исследования были исключены лица, имевшие хронические заболевания печени и желчевыводящих путей, почек, гипо- и гиперфункцию щитовидной железы, сахарный диабет.

Взятие крови проводилось утром после 12-часового голодания. Кровь отбирали из локтевой вены. Полученная после центрифугирования (20 мин,  $+4^\circ\text{C}$ , 1500 об./мин) плазма обследованных пациентов немедленно замораживалась и хранилась при  $-70^\circ\text{C}$  до использования. В качестве антикоагулянта применяли 0,1% ЭДТА.

Содержание липидов (ОХС, ТГ, ХС ЛВП) в плазме крови определяли ферментативными методами (P. Z. CORMAY, Польша) на автоанализаторе «EOS – BRAVO» фирмы Hospitex (Швеция). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в ммоль/л рассчитывали по формуле Фридвальда с модификацией:  $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП})$ . Активность ЛПЛ в плазме крови, взятой из локтевой вены спустя 15 минут после введения гепарина в дозе 50 МЕ/кг и замороженной при  $-70^\circ\text{C}$ , определяли по освобождению жирных кислот из триглицеридов Интралипида фирмы Vitrum (Швеция) [4]. Предварительно в образцы добавляли антитела к печеночной триглицеридлипазе для подавления ее липолитической активности. Концентрацию НЭЖК определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы Wako Chemicals GmbH (Германия).

Для характеристики эффективности липолитической системы в целом был использован коэффициент ЭФ<sub>ЛПЛ</sub>, отражающий отношение разности в содержании ТГ до и после введения гепарина к активности ЛПЛ (ДТГ/ЛПЛ).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ «Statistica 7.0» Результаты обрабатывались обычными методами вариационной статистики с использованием однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA test). Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm Sd$ ), средних значений  $\pm$  ошибка средних значений ( $M \pm m$ ). При анализе корреляций применялся метод простой линейной корреляции Пирсона. Найденные в работе различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Как видно из данных табл. 1, у пациентов с изолированной ГТГ и комбинированной ДЛП, помимо повышения содержания ТГ, отмечено снижение уровня ХС ЛВП, особенно в группе пациентов с и-ГТГ (у лиц с к-ДЛП примерно на 21 %, а с и-ГТГ – на 37 %). Кроме того, у пациентов с к-ДЛП достоверно увеличено содержание в крови ОХС и НЭЖК.

Также было выявлено снижение средней активности ЛПЛ у лиц с и-ГТГ, тогда как у пациентов с к-ДЛП активность этого фермента в постгепариновой плазме не отличалась от контроля (табл. 1). Эти данные свидетельствуют о том, что у обследованных нами пациентов с и-ГТГ важной причиной повышения концентрации ТГ в плазме крови может служить нарушение липолиза ТГ вследствие низкой активности ЛПЛ, в то время как у пациентов с к-ДЛП наблюдаемая повышенная концентрация ТГ может являться следствием каких-либо других причин.

Вместе с тем известно, что мутации гена ЛПЛ, приводящие к изменению активности фермента, в нашей популяции встречаются довольно редко [1]. Кроме того, концентрация НЭЖК, которые могут подавлять активность ЛПЛ, у пациентов с к-ДЛП была выше по сравнению с пациентами с и-ГТГ и нормолипидемией, однако не оказывала влияния на активность фермента. Таким образом, отсутствие снижения активности ЛПЛ у пациентов с к-ДЛП свидетельствует о том, что низкая активность ЛПЛ не может быть единственной причиной развития гипертриглицеридемии у данных пациентов. В пользу этого утверждения говорит тот факт, что не было отмечено отрицательной корреляционной связи между активностью ЛПЛ и уровнем триглицеридов как у пациентов с и-ГТГ ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,08$ ), так и в группе с к-ДЛП ( $r = 0,14$ ,  $p = 0,63$ ) и с нормолипидемией ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,13$ ).

Следует подчеркнуть, что активность ЛПЛ определяется *in vitro* по высвобождению жирных кислот из искусственного субстрата – Интралипида. И по данной величине можно лишь косвенно судить об эффективности внутрисосудистого липолиза. Для более точной оценки эффективности липолитического процесса *in vivo* необходимо определить, какое количество гидролизованных ТГ может приходиться на единицу активности ЛПЛ (эффективность липолиза). С этой целью пациентам вводили гепарин, который освобождает молекулы ЛПЛ, прикрепленные к эндотелиальной стенке сосудов через гепарансульфат глюкозаминогликаны, но не оказывает влияния на активность фермента. Об эффективности липолиза судили по уменьшению концентрации ТГ в крови в течение 15 мин после введения гепарина.

Оказалось, что абсолютное снижение концентрации ТГ после введения гепарина было близким в обеих группах пациентов с дислипидемиями (более чем в 2 раза превышало таковое в контроле) (табл. 2). И это вполне естественно, так как концентрации субстратов липолиза (ТГ) были существенно выше у лиц с дислипидемиями. Однако при этом в контрольной группе снижение уровня ТГ по отношению к исходному составило 20 %, у лиц с к-ДЛП – 17 %, а у пациентов с и-ГТГ – 19 %.

При рассмотрении величин коэффициента, характеризующего эффективность липолиза (отношение абсолютного снижения ТГ к единице ферментативной активности ЛПЛ), по группам видно, что максимальное значение этого показателя отмечено у пациентов с и-ГТГ (табл. 2). Тогда как величина этого показателя у пациентов с к-ДЛП была меньше, но превышала таковое в контрольной группе.

Полученные данные позволяют сделать несколько заключений. В норме у

Таблица 1

**Характеристика пациентов с нормолипидемией, изолированной гипертриглицеридемией и комбинированной дислипидемией (M±Sd)**

Показатель	Контроль (n=20)	Изолированная гипертриглицеридемия (n=12)	Комбинированная дислипидемия (n=14)
ТГ (ммоль/л)	1,3±0,5	4,2±1,1*	5,8±2,2**
ОХС (ммоль/л)	4,4±0,8	5,3±1,0	8,2±1,6**
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,14±0,23	0,72±0,14*	0,90±0,14*
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,7±0,9	2,7±1,1	4,7±1,2**
НЭЖ (ммоль/л)	0,47±0,17	0,65±0,26	0,88±0,24**
Активность ЛПЛ (ммоль/л/ч)	9,0±3,2	5,6±3,4*	9,6±3,7**

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля; # –  $p < 0,05$  между группами и-ГТГ и к-ДЛП.

человека активность ЛПЛ избыточна по отношению к концентрации ТГ в крови натощак, о чем свидетельствует низкая концентрация ТГ, т. е. отмечается высокая активность ЛПЛ при кажущейся низкой эффективности липолиза. Такая ситуация позволяет быстро справляться с резким повышением концентрации ТГ в крови после приема пищи.

Низкой активности ЛПЛ, обнаруженной у пациентов с и-ГТГ, несмотря на очень высокую эффективность работы фермента, недостаточно для адекватного гидролиза повышенной концентрации ТГ, что и приводит к накоплению последних в крови.

При к-ДЛП, несмотря на высокую активность ЛПЛ, концентрация ТГ в крови повышена. Одной из причин этого может быть относительно низкая эффективность липолиза (по сравнению с и-ГТГ), наблюдаемая у этих пациентов. Можно предположить, что относительно низкая эффективность липолиза у лиц с к-ДЛП связана с тем, что субстраты гидролитического действия фермента ЛПЛ обогащены холестерином и вследствие этого являются менее подходящим субстратом для ЛПЛ, чем в норме или при и-ГТГ. Таким образом, выявляется зависимость эффективности липолиза от количества ХС в субстрате. Косвенно на это может указывать отрицательная корреляция ЭФ<sub>ЛПЛ</sub> с ОХС в крови ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) в объединенной группе больных с и-ГТГ и к-ДЛП.

Суммируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что эффективность липолиза зависит не только от активности ЛПЛ. Так, при и-ГТГ наблюдалось снижение активности ЛПЛ в 1,6 раза по сравнению с нормолипидемией, одна-

Таблица 2

**Характеристика активности ЛПЛ и эффективности липолиза у обследованных пациентов (M±m)**

Показатель	Группа			
	Контроль (n=20)	Комбинированная дислипидемия (n=14)	Изолированная гипертриглицеридемия (n=12)	
ТГ1 (ммоль/л)	1,29±0,11	5,78±0,59	4,23±0,32	P1-P2<0,001 P1-P3<0,001 P2-P3<0,05
ТГ2 (ммоль/л)	1,03±0,10	4,80±0,61	3,41±0,36	P1-P2<0,001 P1-P3<0,001
Δ ТГ (ммоль/л)	0,27±0,02	0,83±0,22	0,76±0,16	P1-P2<0,001 P1-P3<0,001
ЛПЛ (ммоль/л/мин)	9,03±0,71	9,63±1,00	5,57±0,99	P1-P3<0,01 P2-P3<0,01
ЭФЛПЛ (Δ ТГ/ЛПЛ)	0,04±0,01	0,09±0,02	0,20±0,05	P1-P2<0,001 P1-P3<0,001

Примечание: ТГ1 – концентрация ТГ до гепариновой пробы; ТГ2 – концентрация ТГ после гепариновой пробы; Δ ТГ – ТГ1 – ТГ2.

ко эффективность липолиза у этих пациентов была самой высокой (в 5 раз больше по сравнению с нормолипидемией). Это, по-видимому, свидетельствует о том, что у этих пациентов снижено количество фермента при его нормальной функциональной активности. Причины снижения количества ЛПЛ остаются невыясненными. В то же время у пациентов с к-ДЛП при нормальной активности ЛПЛ наблюдалась относительно низкая эффективность липолиза. Эти данные свидетельствуют, во-первых, о различиях в механизмах нарушения липолиза при разных типах ДЛП, а во-вторых, о целесообразности устанавливать эффективность липолиза наряду с определением активности ЛПЛ для оценки механизмов нарушения метаболизма ТГ в крови и определения клинических подходов лечения больных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушение гидролиза ТГ является одной из причин повышения концентрации ТГ в крови при изученных типах ДЛП. При этом у лиц с и-ГТГ замедление катаболизма ТГ является следствием снижения количества нормально функционирующей ЛПЛ, тогда как у пациентов с к-ДЛП причиной накопления ТГ в крови является снижение эффективности липолиза, связанное, скорее всего, с изменением физико-химического состояния субстрата липолитического действия фермента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова Д. В. и др. Анализ влияния структуры генов липопротеиновой липазы, аполипипропротеинов С-III и Е на развитие комбинированной гиперлипидемии // Кардиология. 2001. № 8. С. 17–22.
2. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: рук-во для врачей. СПб., 1999.
3. Мамедов М. Н. Целесообразность применения фибратов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений // Кардиология. 2006. № 46. С. 39–47.
4. Bengtsson–Olivecrona G., Olivecrona T. Lipoprotein analysis: A practical approach. UK: Oxford University Press, 1992.

5. Goldberg I. J. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis // J. Lipid Res. 1996. Vol. 37. P. 693–707.

6. Koike T., Liang J., Wang X. Overexpression of lipoprotein lipase in transgenic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits improves hyperlipidemia and obesity // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 7521–7529.

7. Olivecrona T., Bengtsson–Olivecrona G. Lipoprotein lipase and hepatic lipase // Curr. Opin. Lipidol. 1993. Vol. 4. P. 187–196.

## РЕЗЮМЕ

*Е. В. Агеева, Ю. В. Фролова, Н. Г. Никульчева, А. Д. Денисенко*

**Липолиз плазменных триглицеридов у пациентов с семейными формами дислипидемии**

Определялись активность липопротеинлипазы и эффективность липолиза у пациентов с несемейными формами комбинированной дислипидемии (к-ДЛП) и изолированной гипертриглицеридемии (и-ГТГ). Выявлено снижение активности липопротеинлипазы (ЛПЛ) при высокой эффективности липолиза у пациентов с и-ГТГ, а также высокая активность ЛПЛ и относительно низкая эффективность липолиза у пациентов с к-ДЛП.

**Ключевые слова:** изолированная гипертриглицеридемия, комбинированная дислипидемия, липопротеинлипаза.

## SUMMARY

*E. V. Ageeva, Yu. V. Frolova, N. G. Nikulcheva, A. D. Denisenko*

**Lipolysis of plasma triglycerides in patients with non-familial dyslipoproteinemia**

Lipoprotein lipase activity and lipolysis efficiency were assessed in the patients with non-familial forms of combined dyslipoproteinemia (c-DLP) and with isolated hypertriglyceridemia (i-HTG). Lipoprotein lipase activity was diminished but lipolysis efficiency was high in the patients with isolated hypertriglyceridemia. In contrast lipoprotein lipase activity was normal but lipolysis efficiency was diminished in the patients with isolated hypertriglyceridemia.

**Key words:** isolated hypertriglyceridemia, combined dyslipoproteinemia, lipoprotein lipase.

© Коллектив авторов, 2012 г.  
УДК 547.915:575]-092/4

**Е. Г. Виленская, А. В. Туаева,  
А. М. Ефремов, Э. Б. Диде,  
И. А. Лапиков, Д. А. Могиленко,  
С. В. Орлов, А. П. Перевозчиков**

## ЭФФЕКТ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА НА ЭК- СПРЕССИЮ ГЕНА АПОЛИПОП- РОТЕИНА А-I МЫШИ

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург; кафедра эмбриологии биолого-почвенного факультета Санкт-Петербургского государственного университета

## ВВЕДЕНИЕ

Высокий уровень аполипипропротеина А-I в плазме крови коррелирует с низким риском развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. У взрослых млекопитающих основными местами экспрессии гена апо А-I являются печень и тонкий кишечник [2]. Помимо этого, экспрессия гена апо А-I обнаружена в сердце, плаценте и хрящевой ткани, а также в некоторых эмбриональных структурах [1, 3, 8]. Вероятно, перечисленными органами не исчерпывается общий паттерн экспрессии гена апо А-I. Также пока не ясно, что способствует его тканеспецифичной активности и какую именно роль он может играть в развитии.

К настоящему времени для многих генов показано явление альтернативной транскрипции [4, 5, 6]. В нашей лаборатории были проведены исследования механизмов

экспрессии гена апо А-I в различных клеточных культурах. В частности, отмечены явления альтернативного сплайсинга и альтернативной транскрипции. На культурах клеток были описаны два альтернативных промотора гена апо А-I человека, находящихся левее канонической точки инициации транскрипции [7].

В данной работе особое внимание уделено тканеспецифичности экспрессии гена аполипопротеина А-I мышши. Идентифицированы альтернативная точка инициации транскрипции гена апо А-I мышши и изучены области экспрессии альтернативных изоформ мРНК апо А-I в клетках и тканях, отличных от основных мест экспрессии гена апо А-I мышши (печень и кишечник).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Беременные самки мышши линии C57/bl6 предоставлены питомником Рапполово РАМН.

Праймеры и флуоресцентные зонды для ПЦР в реальном времени синтезированы фирмой «Синтол» (Россия). Плазмиды: 1) плазида Bluescript, содержащая вставку из фрагмента 3-го и 4-го экзонов гена апо А-I мышши; 2) вектор рAL-TA («Евроген»), содержащий вставку из фрагмента гена апо А-I мышши от начала дистального альтернативного промотора до 3-го экзона.

*Обратная транскрипция-ПЦР (Reverse Transcription-PCR - RT-PCR) и ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR).* Тотальную РНК выделяли с использованием реагента RNA STAT-60 (Tel-Test inc.) в соответствии с инструкциями изготовителя. После обработки ДНК-азой I, свободной от РНКазы (Roche Applied Science), с полученными образцами РНК (2 мкг) проводилась реакция обратной транскрипции, используя oligo(dT)-праймер и обратную транскриптазу (Promega) для получения одноцепочечной кДНК. Праймеры для ПЦР в реальном времени были подобраны с использованием программы «Primer3» (Whitehead Institute for Biomedical Research).

ПЦР проводили с использованием наборов компании «Синтол» на приборе CFX-96 компании BioRad.

Праймеры и зонды:

5'-TATGTGGATGCGGTCAAAGA-3',  
5'-ACGGTTGAACCCAGAGTGTGTC-3',  
5'-FAM-CCTCCTCCTTGGGCCAACAGCT-RTQ1-3'

для канонических транскриптов;

5'-ATCGCCAGCAAAGTAAGCA-3',  
5'-GTCTGGGTGTCCAGCTCTTC-3',  
5'-FAM-CTTATCAGTCTCCCAGCCCAGCCC-RTQ1-3'

для проксимальных транскриптов;

5'-TGAGTGAAGGAGCCACAA-3',  
5'-ACCATCCCAGGTTGATGTGTC-3',  
5'-FAM-CTTGTTCAGGCTCAGAGGGCACTA-RTQ1-3'

для дистальных транскриптов;

5'-CTGGCACCACCTTCTACA-3',  
5'-CTTTTACGGTTGGCCTTAG-3'

5'-ROX-GCACCCCTGTGCTGCTCACCG-RTQ2-3'

для бета-актина.

*Картирование альтернативной точки инициации транскрипции.* Картирование альтернативной точки ини-

циации транскрипции гена апо А-I мышши проводили методом 5' RACE с помощью наборов компании Roche в соответствии с инструкцией изготовителя, используя следующие праймеры:

5'-GACCACGCGTATCGATGTCGACTTTTTTTTTTTTTTTTIV-3',  
5'-GACCACGCGTATCGATGTCGAC-3'  
и 5'GCCCTCTGAGCCTGGAA-3'.

Аmplифицированные фрагменты были субклонированы в T-вектор рAl-TA и секвенированы.

*Введение липополисахарида опытным животным.* В опытах по созданию модели системного воспаления мышам линии C57/bl6 вводили раствор бактериального липополисахарида (ЛПС) Salmonella typhi производства компании Sigma в фосфатно-солевом буфере в расчете 10 мг/кг в хвостовую вену. Контрольной группе животных вводили только фосфатно-солевой буфер. Через сутки животных умертвляли методом цервикальной дислокации и ткани и органы использовали для выделения РНК.

*Статистический анализ.* Результаты представляли как значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего. Всего для каждого органа было проведено по три независимых эксперимента, по три повтора в каждом эксперименте. Статистический анализ различий между сравниваемыми группами выполняли с использованием проверки по критерию Стьюдента (non-paired t-test). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Все статистические анализы выполняли с использованием программы Statistica 5.0, StatSoft, Inc., USA.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Картирование альтернативной точки инициации транскрипции гена апо А-I мышши.* В предыдущих исследованиях было установлено наличие дистального и проксимального альтернативных промоторов гена апо А-I человека и картированы соответствующие точки инициации транскрипции (ТИТ) [7]. Сравнение последовательностей 5'-областей генов апо А-I мышши и человека выявило 95% гомологию в области проксимальных промоторов и резкое падение гомологии в области дистальных. В связи с этим стояла задача картировать дистальную ТИТ гена апо А-I мышши. Для этого был проведен анализ альтернативных транскриптов с использованием метода 5'RACE. Для картирования дистальной ТИТ использовались праймеры, находящиеся левее канонической ТИТ. В ходе 5'-RACE получен ДНК-фрагмент длиной около 150 п.н. (рис. 1). Фрагмент встроен в T-вектор рAl-TA, проверен рестрикционным анализом и просеквенирован. Полученная последовательность проанализирована по базам данных NCBI с использованием алгоритма BLAST. Последовательность соответствует 5'-регуляторной области гена апо А-I мышши, начиная с -414-го нуклеотида. Таким образом, картирована новая альтернативная точка старта транскрипции, находящаяся на 414 н.п. левее канонической и относящаяся к дистальному альтернативному промотору гена апо А-I мышши.

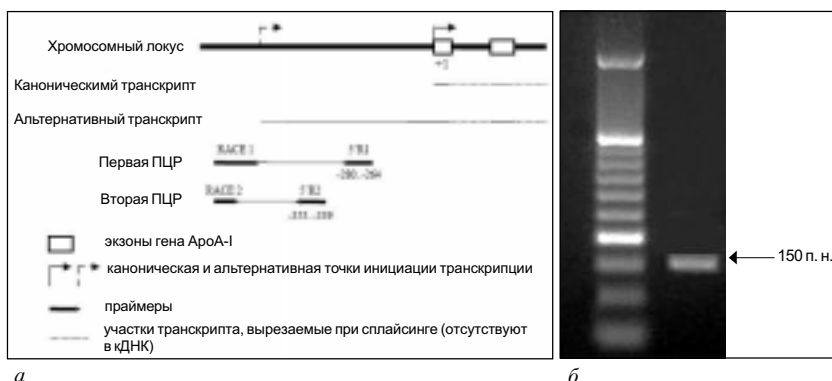


Рис. 1. 5' RACE: а – схема эксперимента, б – фрагмент ДНК длиной 150 п.н., соответствующий 5' области гена апо А-I мыши, амплифицированный в ходе 5'-RACE

*Количественное определение уровня экспрессии гена аполипопротеина А-I мышши с канонического и альтернативных промоторов.* Обнаружение альтернативных промоторов гена апо А-I поставило вопрос о различиях в тканеспецифичности их активности. Учитывая выраженную тканеспецифичность канонического промотора [2], транскрипция гена апо А-I в органах, отличных от печени и тонкого кишечника, могла бы контролироваться именно альтернативными промоторами. Для проверки этой гипотезы была проведена количественная ПЦР в реальном времени с целью измерить уровни экспрессии с каждого промотора в количестве молекул мРНК на 1 мкг тотальной РНК. Праймеры и зонды были взяты те же, что и для качественного ПЦР в реальном времени. Для построения калибровочных кривых использовали серии разведений плазмид, содержащих фрагменты мышшиного гена апо А-I.

В каждой реакции ПЦР в реальном времени амплификация с кДНК проходила одновременно с амплификацией с разведениями одной из плазмид. Затем результаты амплификации для плазмид обрабатывались в программе «Statistica». Калибровочные кривые строили по двум параметрам: логарифм количества молекул на образец плазмиды и значение порогового цикла.

На рис. 2 показана диаграмма, отображающая количество мРНК, полученной с каждого промотора в разных органах взрослых мышши и эмбрионов, на 1 мкг тотальной РНК.

Таким образом, показано, что многие органы мышши на разных стадиях онтогенеза экспрессируют ген апо А-I с трех различных промоторов – канонического, альтернативного проксимального и альтернативного дистального.

Полученные результаты доказывают активность проксимального альтернативного промотора гена апо А-I у мышши в следующих органах: плацента, печень, яичник, почка взрослых мышши и семенник, легкое, почка, мозжечок эмбрионов.

В ряде «неканонических» мест экспрессии гена апо А-I мышши, т. е. не в печени и не в тощей кишке, основной вклад в картину экспрессии гена апо А-I вносят альтернативные промоторы. Подтверждением гипотезы о тканеспецифичности альтернативных промоторов послужили результаты, полученные при изучении мРНК из почки, тимуса, продолговатого мозга, обонятельных луковиц, больших полушарий и мозжечка взрослых животных, а также из обонятельных плакод, семенника, легкого, почки и мозжечка эмбрионов.

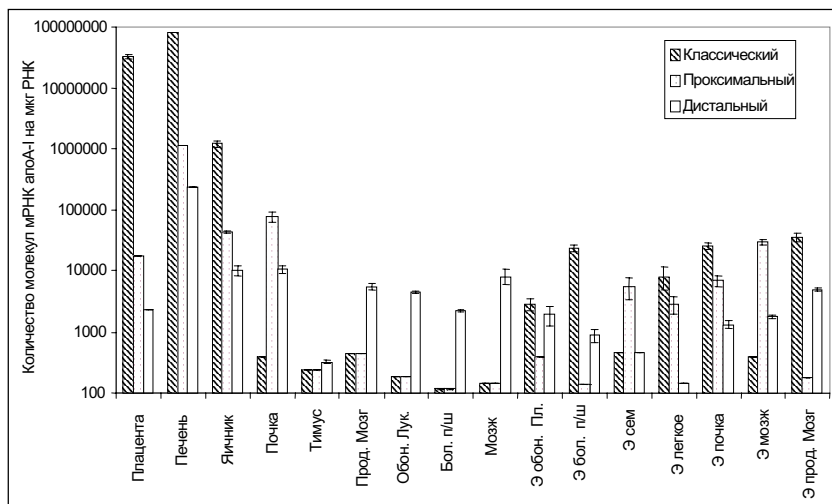


Рис. 2. Результаты количественной ПЦР в реальном времени. Показано количество молекул мРНК апо А-I (в 1 мкг тотальной РНК), транскрибировавшейся с трех разных промоторов. Были исследованы органы взрослых мышши – плацента, печень, яичник, почка, тимус, продолговатый мозг, обонятельные луковицы, большие полушария и мозжечок; эмбрионов 17 дней развития – обонятельные плакнды, большие полушария головного мозга, семенник, легкое, почка, мозжечок, продолговатый мозг. При вычислении количества молекул мРНК с канонического промотора вычиталось количество мРНК с проксимального и дистального промоторов, проксимального – только количества мРНК с дистального промотора

Влияние бактериального ЛПС на экспрессию гена апо А-I мышши. Для создания модели воспаления мышсам из опытной группы в хвостовую вену вводили бактериальный ЛПС (рис. 3). Установлено, что введение ЛПС приводит к подавлению экспрессии с классического промотора гена аполипопротеина А-I мышши в гепатоцитах печени, что согласуется с данными предыдущих исследований, проведенных сотрудниками нашей лаборатории на клетках печени человека [7].

Также было выявлено, что в почке введение липополисахарида активирует проксимальный промотор, но подавляет классический. А в мозжечке подавляет проксимальный, но активирует дистальный.

Таким образом, в результате данных экспериментов было получено подтверждение

дение гипотезы о вкладе альтернативных промоторов в экспрессию гена аполипопротеина А-I в тканях, отличных от тонкого кишечника, как в норме, так и при воспалении.

В ранних работах по изучению синтеза апо А-I и других аполипопротеинов было установлено, что большинство этих белков секретируются в плазму крови клетками печени и в лимфу клетками тонкого кишечника [2]. Позднее было найдено, что у млекопитающих активность гена апо А-I также наблюдается в стероидогенных органах (надпочечники, гонады), сердце, плаценте и в эмбриональной нервной системе [1, 3, 8].

Ранее в нашей лаборатории было установлено наличие дистального и проксимального альтернативных промоторов гена апо А-I человека и картированы соответствующие точки инициации транскрипции.

В данном исследовании впервые показано существование двух альтернативных промоторов (дистальный и проксимальный альтернативные промоторы) в 5'-регуляторной области гена апо А-I мыши. ТИТ дистального промотора находится на 414 п.н. левее канонической ТИТ. ТИТ проксимального промотора находится примерно на 150 п.н. левее канонической ТИТ.

Полученные нами данные позволяют говорить о том, что обнаружены именно альтернативные промоторы гена апо А-I мыши, а не множественные точки инициации транскрипции в рамках одного промотора. Это объясняется несколькими фактами. Во-первых, для разных промоторов характерна независимая регуляция, что показано в эксперименте с введением животным липополисахарида. Вторым доводом является наблюдавшаяся тканеспецифичность экспрессии с разных промоторов. Множественные ТИТ в одном промоторе были бы активны в одинаковых тканях. Дополнительные промоторы гена апо А-I мыши транскрипционно активны в различных ранее не описанных органах и тканях (рис. 2), в том числе в разных отделах головного мозга и гонадах. Оказалось также, что в ряде этих тканей активность альтернативных промоторов гена апо А-I мыши значительно выше, чем активность канонического промотора (рис. 2). Эти данные могут свидетельствовать в пользу того, что в клетках и тканях, отличных от классических мест экспрессии гена апо А-I (печень и тощая кишка), значительная часть мРНК апо А-I транскрибируется с альтернативных промоторов этого гена, в то время как канонический промотор гена апо А-I может быть частично или полностью репрессирован. Возможно, функциональная роль альтернативных промоторов гена апо А-I мыши заключается в дифференциальной регуляции экспрессии гена апо А-I по сравнению с его каноническим промотором [4, 5].

В данной работе впервые показана дифференциальная и альтернативная экспрессия гена апо А-I мыши в норме и при воспалении (при действии ЛПС). В почке в норме наблюдается максимальная активность проксимального промотора, тогда как в мозжечке наиболее активен дистальный. Гепатоциты печени были взяты в качестве контроля, где наиболее активен классический промотор (рис. 2). Установлено, что в печени

экспрессия гена апо А-I под действием бактериального ЛПС подавляется с классического и альтернативного проксимального промоторов приблизительно в 1,7 раза, а с альтернативного дистального – в 10 раз (рис. 3). В отличие от печени, в почках при воспалении экспрессия гена апо А-I мыши усиливается с альтернативного проксимального промотора в 8 раз и совсем подавляется с классического промотора (рис. 3). В мозжечке системное воспаление, вызванное введением мышам бактериального ЛПС, приводит к дополнительной активации дистального промотора и полному подавлению проксимального промотора (рис. 3).

Таким образом, на основании полученных результатов можно заключить, что в почках и в мозжечке системное воспаление, индуцированное введением мышам ЛПС, приводит к стимуляции наиболее сильного в данной ткани промотора гена апо А-I и подавлению его минорных промоторов. Этот факт доказывает, что ген аполипопротеина А-I мыши транскрибируется по-разному в норме и при системном воспалении, что подтверждает гипотезу о вкладе альтернативных промоторов в экспрессию данного гена.

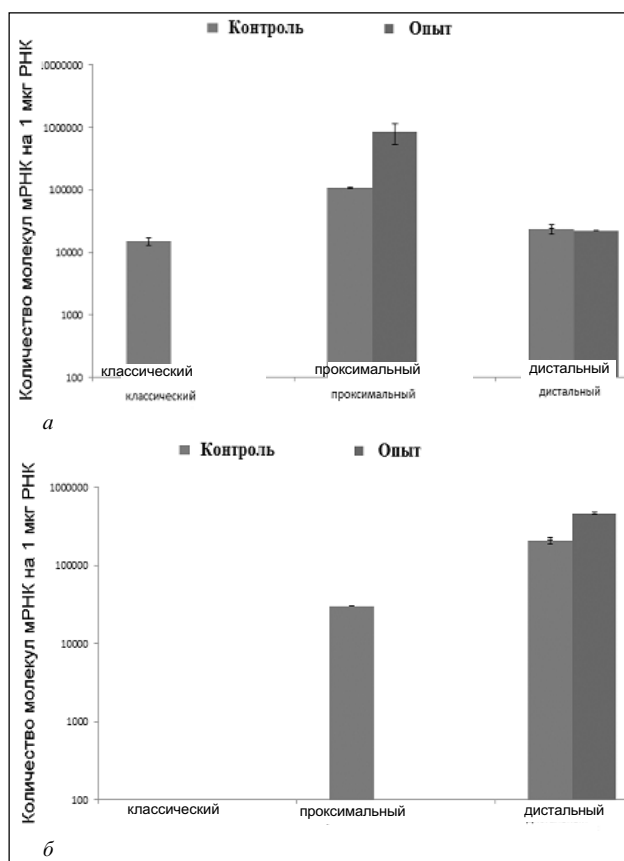


Рис. 3. Экспрессия гена апо А-I мыши в норме и под действием ЛПС (RealTime RT-PCR). Показано количество молекул мРНК, транскрибировавшееся в почке (а) и в мозжечке (б) в норме и через 24 ч после инъекции ЛПС в хвостовую вену мышей: ■ – количество мРНК, транскрибировавшееся в тканях в норме; ■ – количество мРНК, транскрибировавшееся в тканях при системном воспалении, индуцированным ЛПС

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Е. В., Перевозчиков А. П. Исследование экспрессии гена аполипопротеина А-I на ранних стадиях эмбриогенеза человека методом гибридизации *in situ* // Онтогенез. 1992. Т. 23. № 5. С. 469–479.
2. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер-Пресс, 1995.
3. Baroukh N. et al. Expression and secretion of human apolipoprotein A-I in the heart // FEBS Lett. 2004. № 557. P. 1–3.
4. Higuchi K. et al. Tissue-specific expression of apolipoprotein A-I (ApoA-I) is regulated by the 5'-flanking region of the human ApoA-I gene // J. Biol. Chem. 1988. № 263. P. 18530–18536.
5. Kardassis D. et al. Transcriptional regulation of the genes involved in lipoprotein transport. The role of proximal promoters and long-range regulatory elements and factors in apolipoprotein gene regulation // Hypertension. 1996. № 27. P. 980–1008.
6. Landry J.-R. et al. Complex controls: the role of alternative promoters in mammalian genomes // Trends in Genetics. 2003. Vol. 19. № 11. P. 640–648.
7. Orlov S. V. et al. Effect of TNFalpha on activities of different promoters of human apolipoprotein A-I gene // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. Vol. 398. № 2. P. 224–230.
8. Richardson B. et al. Human placental tissue expresses a novel 22.7 kDa apolipoprotein A-I-like protein // Biochemistry. 1996. № 35. P. 7580–7585.

## РЕЗЮМЕ

Е. Г. Виленская, А. В. Туаева, А. М. Ефремов, Э. Б. Дижее, И. А. Лапиков, Д. А. Могиленко, С. В. Орлов, А. П. Перевозчиков

## Эффект бактериального липополисахарида на экспрессию гена аполипопротеина А-I мыши

Описано явление альтернативной транскрипции гена аполипопротеина А-I мыши. Найдено два альтернативных промотора – дистальный и проксимальный. Картирована дистальная альтернативная точка инициации транскрипции данного гена с координатой -414-п.н. относительно канонической. Измерен уровень транскрипции гена апо А-I мыши с трех разных промоторов для различных органов животных при развитии в норме и под действием липополисахарида.

**Ключевые слова:** аполипопротеин А-I, альтернативный промотор, липополисахарид.

## SUMMARY

E. G. Vilenskaya, A. V. Tuayeva, A. M. Efremov, E. B. Dizhe, I. A. Lapikov, D. A. Mogilenko, S. V. Orlov, A. P. Perevozchikov

## Effect of lipopolysaccharide on murine apolipoprotein A-I gene expression

Alternative transcription of murine apolipoprotein A-I gene is presented. Two alternative promoters were found – distal and proximal. The distal transcription start point was found -414b.p. upstream of the canonical one. We analyzed the transcriptional level of murine apo A-I gene from three different promoters in various organs of animals under normal conditions and after systemic lipopolysaccharide injection.

**Key words:** apolipoprotein A-I, alternative promoters, lipopolysaccharid.

© Е. Е. Ларионова, А. Д. Денисенко, 2012 г.  
УДК 577.352:612.014:577.7

Е. Е. Ларионова, А. Д. Денисенко

## ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ НА АПОПТОЗ МАКРОФАГОВ

Отдел биохимии, лаборатория липопротеидов Научно-исследовательского института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

## ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание, в развитии которого важную роль играют модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Ведущей модификацией ЛПНП в организме человека является перекисная модификация. Перекисномодифицированные ЛПНП (оксЛПНП), проникая в сосудистую стенку, запускают цепь событий, приводящих

к формированию атеросклеротических поражений. Так, в ответ на поступление в интиму оксЛПНП эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии для моноцитов и лимфоцитов, которые, проникая в стенку, принимают участие в местном воспалительном ответе. Моноциты трансформируются в макрофаги, экспрессируют на своей поверхности скэвенджер-рецепторы, интенсивно фагоцитируют оксЛПНП, превращаются в пенные клетки и активно секретируют провоспалительные цитокины. Кроме того, оксЛПНП обладают цитотоксическим действием, вызывая апоптоз макрофагов в стенке артерий. Однако роль апоптотической гибели клеток в очаге атеросклеротического повреждения изучена не полностью. По мнению некоторых авторов, апоптоз клеток атеросклеротической бляшки уменьшает ее целлюлярность, что ведет к уменьшению размеров атеросклеротической бляшки; по мнению других авторов, апоптоз клеток и дальнейший фагоцитоз апоптотических телец ведет к вторичному некрозу макрофагов и формированию некротического ядра атеромы [7]. Также остается не до конца выясненным механизм передачи апоптотического сигнала в атеросклеротических поражениях.

Низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) является одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются сведения, что



ЛПВП могут обеспечивать выживание эндотелиальных клеток, уменьшая их гибель от апоптоза [5]. Однако эти свойства ЛПВП исследованы не полностью и требуют дальнейшего изучения. Исходя из этого, задачей настоящего исследования явилось изучение апоптоза первичных макрофагов человека, вызванных оксЛПНП, и влияние ЛПВП на этот процесс.

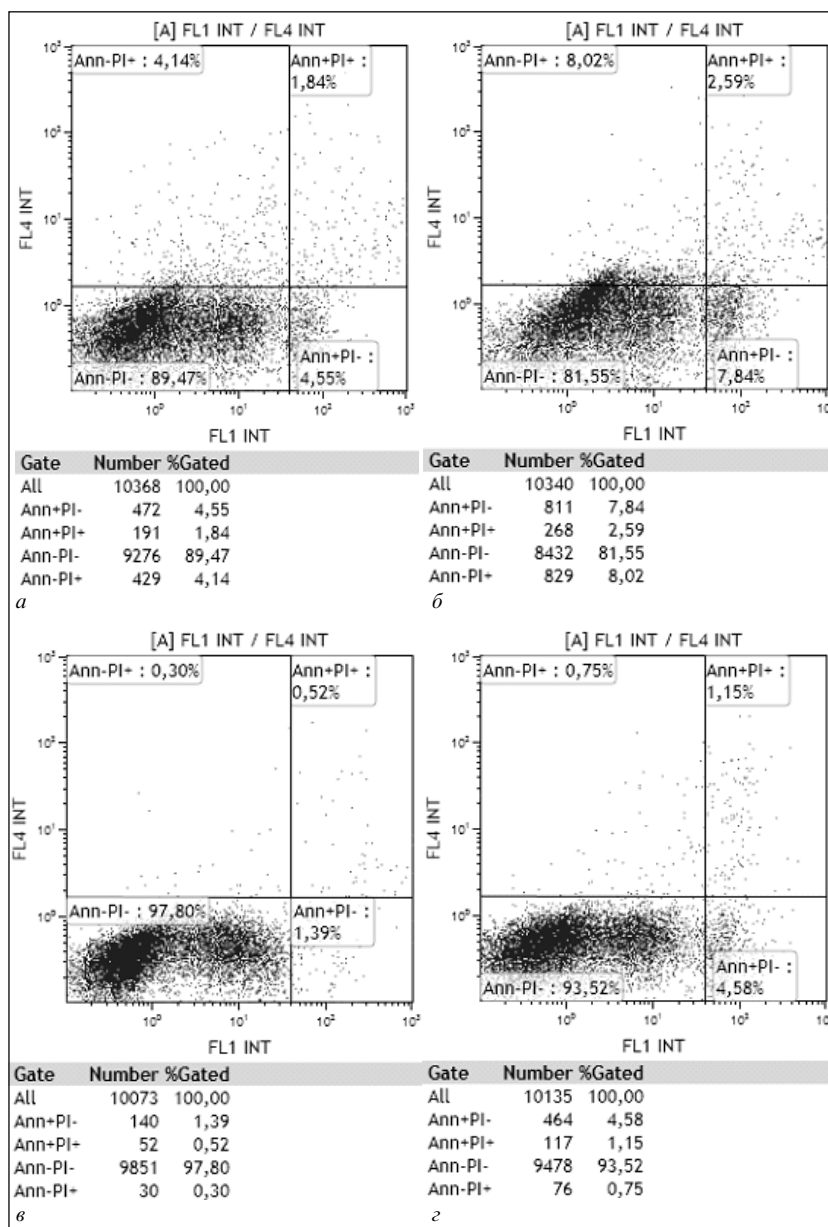
**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Липопротеины (ЛП) были выделены методом последовательного ультрацентрифугирования [2]. Были получены ЛПНП (d=1,023–1,055) и ЛПВП (d=1,065–1,21), ЛП диализовали против фосфатно-солевого буфера в течение 24 часов при 4 °С. ЛП стерилизовали фильтрацией через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм. ЛПНП модифицировали с помощью инкубации в стерильных условиях в присутствии кислорода в течение 5 суток. Степень перекисного окисления ЛПНП определяли по содержанию малонового диальдегида. Концентрация белка была определена методом Лоури в модификации Марквелла [4].

Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) были выделены с помощью центрифугирования в течение 30 минут в градиенте плотности Фиколла (плотность – 1,077 г/мл) («БиолоТ») из цельной крови здорового донора. МКПК однократно отмывали стерильным фосфатно-солевым буфером при комнатной температуре и центрифугированы при 1500 об./мин в течение 10 минут. После удаления супернатанта МКПК были высеваны на 96 луночные планшеты (*Sarstedt*) плотностью  $1,5 \times 10^5$  клеток/лунку в питательной среде RPMI-1640 («БиолоТ»), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки NuClone. Клетки инкубировали 2 часа в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> при 37 °С, двукратно отмывали стерильным раствором Хенкса («БиолоТ») при комнатной температуре, затем в каждую лунку было добавлено 0,2 мл питательной среды. На 3-и сутки инкубации питательную среду меняли на свежую. На 5-е сутки клетки помещались в бессывороточную среду, к которой были добавлены нативные ЛПНП (нЛПНП) или оксЛПНП в концентрации 50 и 100 мкг/мл. ЛПВП добавляли в концентрации 400 мкг/мл. На 6-е сутки клетки двукратно отмывали 0,02%-м раствором Версена («БиолоТ») комнатной температуры, затем обрабатывали раствором трипсина («БиолоТ»),

инкубировали 20 минут при 37 °С и переносили в пробирки с культуральной средой, содержащей FCS.

Цитотоксический эффект ЛПНП оценивался с использованием ФИТЦ-меченного аннексина V в комбинации с пропидий йодидом (*Santa Cruz Biotechnology*). Апоптотическая клетка проходит ряд быстрых морфологических изменений, каждое из которых указывают на определенную стадию клеточной смерти. Показателем раннего апоптоза является быстрое перемещение фосфатидилсерина с внутреннего слоя цитоплазматической мембраны на наружный и накопление его на внешней поверхности кле-



Влияние окисленных липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности на выживаемость первичных макрофагов человека: а – первичные макрофаги человека, инкубация 24 часа с оксЛПНП 50 мкг/мл; б – первичные макрофаги человека, инкубация 24 часа с оксЛПНП 100 мкг/мл; в – первичные макрофаги человека, инкубация 24 часа в отсутствие ЛП; г – первичные макрофаги человека, инкубация 24 часа с оксЛПНП 100 мкг/мл и 400 мкг/мл ЛПВП

точной мембраны. Этот процесс может быть зафиксирован при использовании связывающей способности аннексина V, который является кальцийзависимым фосфолипидсвязывающим белком, который преимущественно связывается с фосфатидилсеринем. Таким образом, окрашивание клеток аннексином V свидетельствует о ранней стадии апоптоза. Когда же клетка проходит раннюю стадию апоптоза, нарушается целостность ее мембраны, что позволяет пропилий-йодиду проникать внутрь клетки. Это приводит к выраженной желто-красной флуоресценции цитоплазмы клеток, что позволяет оценивать такие клетки как находящиеся в позднем апоптозе или, преимущественно, в стадии некроза.

Для оценки цитотоксического эффекта ЛП клетки после трипсинизации и помещения в культуральную среду с FCS центрифугировали при 3000 об./мин 5 минут, аспирировали супернатант, затем двукратно промывали в PBS. Затем к клеткам добавляли 100 мкл буфера для анализа, содержащего 1 мкл аннексина V и 5 мкл пропилий-йодида, инкубировали 15 минут в темноте при комнатной температуре, добавляли по 300 мкл буфера для анализа в каждую пробирку и исследовали методом проточной цитофлуориметрии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При инкубации первичных макрофагов человека с нативными ЛПНП в концентрациях 50 и 100 мкг/мл в течение 24 часов количество клеток, окрашенных аннексином V (ранний апоптоз) или йодидом пропилия (поздний апоптоз), не отличалось от количества клеток с соответствующей окраской, инкубированных в отсутствие ЛПНП (данные не представлены). Иными словами, нативные ЛПНП не вызывали гибели клеток. В то же время добавление к инкубационной среде оксЛПНП в концентрациях 50 и 100 мкг/мл существенно увеличивало гибель макрофагов. Причем наблюдалось дозозависимое увеличение гибели клеток (рисунок). Так, при инкубации с оксЛПНП в концентрации 50 мкг/мл, количество клеток, имеющих ранние признаки апоптоза, увеличивалось в 3 раза (рисунок, а – Ann+PI-) по сравнению с контролем (рисунок, в – Ann+PI-) и составляло 4,5%, против 1,4% в контроле. При повышении концентрации оксЛПНП до 100 мкг/мл количество клеток с признаками раннего апоптоза возрастало в 5 раз (рисунок, б – Ann+PI-) по сравнению с контролем (рисунок, в – Ann+PI-) и достигало 7,8%. Количество клеток, находящихся на поздних стадиях апоптоза (Ann+PI+), при инкубации с оксЛПНП в концентрациях 50 и 100 мкг/мл также возрастало по сравнению с контролем в 3 и 5 раз соответственно, и составляло 1,8 и 2,6% против 0,5% в контроле. Помимо этого, добавление в среду инкубации макрофагов оксЛПНП приводило к увеличению числа клеток, окрашивающихся йодидом пропилия (Ann-PI+), т. е. находящихся в стадии некроза или, возможно, терминальной стадии апоптоза: в контроле число таких клеток составляло 0,3%, а при инкубации с оксЛПНП в различных концентрациях – 4,1 и 8,0%.

Таким образом, окисленные ЛПНП обладают выраженным цитотоксическим действием на макрофаги, что соответствует полученным ранее сведениям [3].

Особый интерес представляют данные о влиянии ЛПВП на апоптоз первичных макрофагов вызванный оксЛПНП.

При совместной 24-часовой инкубации макрофагов с оксЛПНП и ЛПВП наблюдалось значительное уменьшение как раннего, так и позднего апоптоза, а также увеличение количества жизнеспособных клеток (рисунок, з). Добавление ЛПВП в концентрации 400 мкг/мл к инкубационной среде, содержащей оксЛПНП (100 мкг/мл), в значительной степени предупреждало индуцированную окисленными ЛПНП гибель макрофагов. Так, ранний и поздний апоптоз уменьшались примерно в 2 раза, а некроз – более чем в 10 раз. Это, естественно, сопровождалось увеличением количества жизнеспособных клеток.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ЛПВП способны предупреждать индуцированную оксЛПНП гибель первичных макрофагов человека *in vitro*.

ЛПВП являются гетерогенными по своей структуре, метаболизму и биологическим функциям частицами. Уменьшение цитотоксических эффектов оксЛПНП может быть связано со способностью апополипротеина AI – основного апополипротеина ЛПВП – превращать активные гидроперекиси ЛПНП в неактивные, а акцептировать молекулы липидных гидроперекисей из ЛПНП, уменьшая тем самым степень их окисления [8]. Также, по-видимому, параоксоназы, ассоциированные с ЛПВП, играют большую роль в уменьшении пероксидации ЛПНП и снижении их цитотоксичности [9]. Вполне возможно также, что ЛПВП могут активировать сигнальный путь, ведущий к активации белковой киназы АКТ, которая, в свою очередь, инактивирует проапоптотический белок BAD, который участвует в активации каспаз 3 и 9 [5].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что окисленные ЛПНП оказывают цитотоксическое воздействие на макрофаги, вызывая их апоптоз, а также некроз. ЛПВП обладают способностью уменьшать указанные эффекты оксЛПНП. Это позволяет предполагать, что судьба макрофагов в атеросклеротических поражениях артерий во многом зависит от соотношения концентраций проатерогенных оксЛПНП и антиатерогенных ЛПВП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Blanco-Molina A. et al. High-density lipoproteins protect endothelial cells from apoptosis induced by oxidized low-density lipoproteins // *Protoplasma*. 2000. Vol. 211. № 3–4. P. 198–206.
2. Havel R. J., Eder H. A., Bragdon J. H. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum // *J. Clin. Invest.* 1955. Vol. 34. P. 1345–1353.
3. Lee T-S., Chau L.-Y. Fas/Fas ligand-mediated death pathway is involved in oxLDL-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2001. Vol. 280. P. 709–718.

4. *Markwell M. A. K. et al.* A modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples // *Anal. Biochem.* 1978. Vol. 87. P. 207–210.

5. *Nofer J.-R. et al.* Suppression of Endothelial Cell Apoptosis by High Density Lipoproteins (HDL) and HDL-associated Lysosphingolipids // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. Is. 37. P. 34480–34485.

6. *Tabas I.* Consequences and Therapeutic Implications of Macrophage Apoptosis in Atherosclerosis. The Importance of Lesion Stage and Phagocytic Efficiency // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 2255–2264.

7. *Terasaka N. et al.* High-density lipoprotein protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by promoting efflux of 7-ketocholesterol via ABCG1 // *PNAS.* 2007. Vol. 104. № 38. P. 15093–15098.

8. *Zerrad-Saadi A. et al.* HDL3-Mediated Inactivation of LDL-Associated Phospholipid Hydroperoxides Is Determined by the Redox Status of Apolipoprotein A-I and HDL Particle Surface Lipid Rigidity. Relevance to Inflammation and Atherogenesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29. P. 2169–2175.

9. *Zhang C. et al.* Studies on protective effects of human paraoxonases 1 and 3 on atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice // *Gene Therapy.* 2010. Vol. 17. P. 626–633.

## РЕЗЮМЕ

*Е. Е. Ларионова, А. Д. Денисенко*

## Влияние модифицированных липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности на апоптоз макрофагов

Перекисно-модифицированные ЛПНП вызывали цитопатогенный эффект *in vitro* на первичные макрофаги человека, вызывая как апоптоз, так и некроз клеток. Этот эффект окисленных ЛПНП был дозозависимым. ЛПВП уменьшали индуцированную окисленными ЛПНП гибель клеток, находящихся как в раннем, так и в позднем апоптозе.

**Ключевые слова:** липопротеины низкой плотности, апоптоз, макрофаги, липопротеины высокой плотности.

## SUMMARY

*E. E. Larionova, A. D. Denisenko*

## The influence of modified low density lipoproteins and of high density lipoproteins on macrophage apoptosis

Oxidized low density lipoproteins induced *in vitro* apoptosis and necrosis in human monocyte-derived macrophages in a dose dependent manner. High density lipoproteins decreased both the initial and advanced macrophage apoptosis induced by oxidized low density lipoproteins.

**Key words:** low density lipoprotein, apoptosis, macrophages, high density lipoprotein.

© Коллектив авторов, 2012 г.  
УДК 616-008-841.5-08

**Т. Ф. Субботина, М. О. Новак,  
Ю. В. Картышкина, А. С. Щурева,  
М. А. Думпис**

## ВЛИЯНИЕ ФУЛЛЕРЕНОЛА C60(OH)24 НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА IN VITRO

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Фуллерены – молекулярные соединения, принадлежащие классу аллотропных форм углерода и представляющие собой выпуклые замкнутые многогранники, составленные из четного числа трехкоординированных атомов углерода. Фуллерены, а особенно их водорастворимые формы, рассматриваются как перспективные агенты в наномедицине. Интенсивно разрабатываются подходы, позволяющие использовать их в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии, антиоксидантов, противовирусных и бактерицидных агентов, а также в качестве векторов для адресной доставки лекарственных веществ [3]. Тем не менее сведения об их взаимодействии с биологическими структурами пока не полны. В частности, в доступной литературе практически отсутствуют сведения о влиянии полигидроксилированных фуллеренов (фуллерено-

лов) на показатели свертывающей системы и фибринолиза *in vitro*.

Целью настоящей работы являлось изучение влияния модифицированного фуллерена C60(OH)24 на показатели системы плазменного гемостаза здоровых доноров.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на пулах бедной тромбоцитами цитратной плазмы лиц без нарушений системы гемостаза, предоставленных центром лабораторной диагностики СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Фуллерен C60(OH)24 был предоставлен НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. В работе использованы фибриноген и тромбин человека («Технология-Стандарт», г. Барнаул), наборы реактивов для определения тромбинового времени, протромбина («Техпластин-тест») и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) («Технология-Стандарт», г. Барнаул), а также тканевой активатор плазминогена (т-АП) (*Actilyse, Boehringer-Ingelheim*, Германия).

В клоттинговых тестах раствор фуллеренола в 0,9%-й NaCl добавляли в тестовые системы за 1 минуту до инициации свертывания в количестве 0,01–0,1 мл; контрольные образцы содержали такое же количество растворителя – 0,9%-й NaCl. Исходная концентрация фуллеренола (маточный раствор) составляла 1 мг/мл, или 870 мкМ.

Динамику фибринообразования и фибринолиза оценивали турбидиметрическим методом [2] с небольшими модификациями. В стандартном эксперименте свертывание и последующий фибринолиз инициирова-

Таблица 1  
Эффекты фуллеренола C60(OH)24 в клоттинг-тестах

Тест	Эффект	Концентрация фуллеренола в инкубационной смеси, мкМ	
Тромбиновое время	с раствором фибриногена	Пролонгирование	87
	с плазмой	Пролонгирование	10
Протромбиновое время	инкубация фуллеренола с плазмой	Эффекта не обнаружено	145
	инкубация фуллеренола с техпластином	Укорочение	79
АЧТВ	Пролонгирование	28	

ли добавлением 0,05 мл рабочего раствора т-АП (5 мкг/мл), а через 1 минуту после этого – 0,1 мл рабочего раствора тромбина (0,25 единиц НИИ/мл) к 0,1 мл плазмы, разведенной в 1,7 мл вероналового буфера. Предварительно проводили 1-минутную инкубацию при 37 °С разведенной плазмы с раствором фуллеренола (опытная проба) или буфера (контрольная проба), внесенным в инкубационную смесь в объеме 0,1 мл. Прохождение тромбининдуцированного свертывания начинали регистрировать сразу после добавления тромбина (нулевой момент времени) по увеличению оптической плотности среды вследствие образования фибриновых волокон из растворимого фибриногена. Последующий лизис сгустка сопровождался снижением оптической плотности среды до исходного уровня. Регистрация изменений оптической плотности проводилась при длине волны 340 нм в кювете с толщиной оптического слоя 1 см, термостатируемой при 37 °С на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Расчет параметров турбидиметрической кривой проводили автоматически с помощью компьютерной программы [1].

Достоверность различий опытных и контрольных проб проводили с помощью критерия знаков на основе пяти–шести параллельных экспериментов.

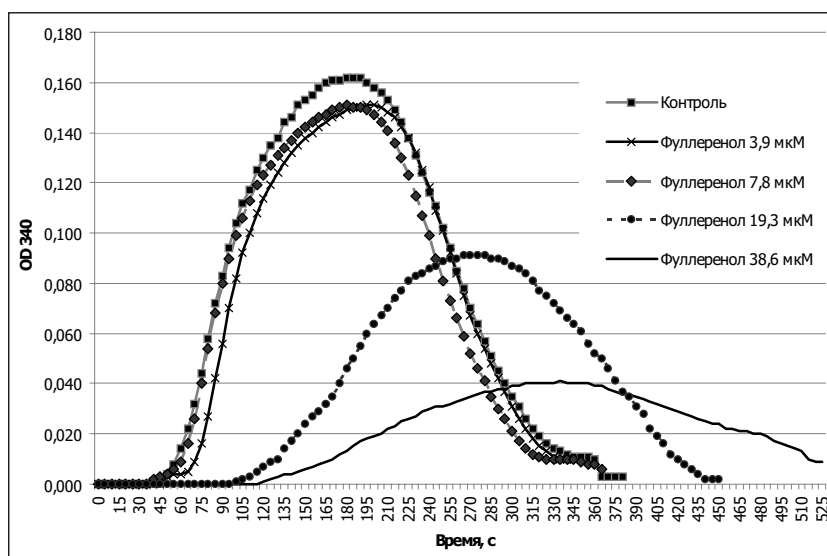
### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные эффекты фуллеренола в стандартных клоттинг-тестах суммированы в табл. 1. Данные, приведенные в таблице, показывают, что фуллеренол вызывал пролонгирование тромбинового времени при инкубации как с плазмой крови, так и с раствором очищенного фибриногена, а также АЧТВ. Все выявленные эффекты были дозозависимы. В литературе имеются единичные указания об ингибировании тромбина водорастворимыми производными фуллеренов [5]. Однако авторы упомянутой работы изучали воздействие поликарбоксилитированного фуллерена в условиях фотоиндукции и связывали его ингибирующее действие с образо-

ванием синглетного кислорода. Представляется, что в нашем исследовании не менее, если не более вероятным механизмом увеличения времен свертывания может быть ингибирование агрегации фибриновых волокон. Косвенным подтверждением этому может быть то, что минимальная ингибирующая концентрация фуллеренола в системах, содержащих фибриноген и плазму, отличалась почти на порядок – 87 и 10 мкМ соответственно, при том

что количество и конечная концентрация вносимого в систему тромбина были одинаковыми. Известно, что плазма содержит многочисленные белковые и иные компоненты, модулирующие скорость агрегации волокон фибрина [4].

Весьма интересными оказались результаты изучения влияния фуллеренола на показатель протромбинового времени. В «классической» постановке этого теста инкубация плазмы с фуллеренолом с последующим добавлением в систему тромбопластин-кальциевой взвеси (техпластина) не выявила достоверных отличий от контрольных значений. Однако прединкубация фуллеренола с техпластином в течение 1 мин с последующим проведением протромбинового теста выявила существенное и дозо-зависимое укорочение времени свертывания. Минимальная эффективная концентрация составила 79 мкМ. Данный эффект может быть объяснен мембранотропностью фуллеренов, в том числе модифицированных. Вероятно, взаимодействие фуллеренола с мембраной, которой является тромбопластин, приводит к изменению ее асимметрии, в частности, ускоряет экспонирование остатков фосфатидилсерина, что приводит к более эффективному связыванию с ней факторов



Турбидиметрические кривые фибринообразования и фибринолиза в присутствии различных концентраций фуллеренола C60(OH)24

Таблица 2

**Параметры турбидиметрической кривой свертывания и фибринолиза  
в присутствии фуллеренола**

Показатель	Контроль	Фуллеренол, мкМ			
		3,9	7,7	19,3	38,6
Лаг-период свертывания, с	50	65	65	105	145
Время агрегации, с	120	120	115	145	160
Время свертывания, с	170	185	180	250	305
Лаг-период фибринолиза, с	135	135	130	195	250
Время наблюдаемого лизиса, с	140	130	140	140	130
Время фибринолиза, с	295	265	270	335	380
Общее время, с	345	330	330	440	515
Максимальная оптическая плотность, о.е.	0,162	0,151	0,151	0,091	0,040
Соотношение "свертывание/фибринолиз"	0,60	0,70	0,65	0,75	0,80

свертывания. В «классической» же постановке теста мембранотропный эффект из-за кратковременности воздействия оказался слабовыраженным и в результате произошло только нивелирование ингибирующего действия фуллеренола на агрегацию фибрина. Сходные результаты были получены [6] при применении *in vivo* гидроксиглированного фуллерена, содержащего гадолиний. Интраперитонеальное введение препарата мышам в дозе 31,4 мкг/кг в течение 7 дней приводило к пролонгации тромбинового времени и АЧТВ, но достоверно укорачивало протромбиновое время. Несмотря на то, что система гемостаза в условиях живого организма регулируется неизмеримо сложнее, чем при проведении тестов *in vitro*, такая разнонаправленная динамика АЧТВ и протромбинового времени, довольно редко встречающаяся в практике, кажется неслучайной.

Турбидиметрические кривые фибринообразования и фибринолиза в присутствии различных концентраций фуллеренола показаны на рисунке, а параметры кривых суммированы в табл. 2. Существенные изменения характера и параметров кривой отмечаются при минимальной концентрации фуллеренола 19,3 мкМ, что согласуется с данными, полученными в клоттинг-тестах. Анализ кривых показывает дозозависимое пролонгирование обеих фаз свертывания: происходит удлинение как лаг-периода, т. е. времени накопления критической массы и длины протофибрилл и зависящего в основном от концентрации активного тромбина, так и времени агрегации протофибрилл. Наоборот, время наблюдаемого фибринолиза достоверно не изменяется. Поэтому показатель соотношения активности процессов «свертывание/фибринолиз» дозозависимо смещается в сторону преобладания фибринолиза. Таким образом, мы не получили убедительных данных о непосредственном воздействии фуллеренола на протекание фибринолиза *in vitro*.

## ВЫВОДЫ

1. Фуллеренол C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> в микромолярных концентрациях в тестовых системах *in vitro* оказывает антикоагулянтный эффект, предположительно являясь ингибитором агрегации фибрина.
2. Фуллеренол обладает мембранотропностью, которая проявляется в повышении протромбинактивирующих свойств тромбопластина.
3. Не обнаружено влияния фуллеренола на продолжительность фибринолиза в изученной тестовой системе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батагов А. О., Дорофейков В. В., Субботина Т. Ф. Определение параметров фибринообразования и фибринолиза по кривой изменения оптической плотности: св-во о гос.

регистрации программы для ЭВМ № 2009611532; зарег. 19.03.09).

2. Субботина Т. Ф., Галевская Л. В., Щербак И. Г. Влияние двухвалентных катионов на образование и лизис фибринового сгустка // Биомедицинская химия. 2005. Т. 51. № 1. С. 60–65.

3. Фуллерены: фотодинамические процессы и новые подходы в медицине / Пиотровский Л. Б. и др. СПб.: Роза мира. 139 с.

4. Galanakis D. K., Lane B. P., Simon S. R. Albumin modulates lateral assembly of fibrin polymers: evidence of enhanced fine fibrin formation and of unique synergism with fibrinogen // Biochemistry. 1987. Vol. 26. P. 2389–2400.

5. Tokuyama H. et al. Photoinduced biochemical activity of fullerene carboxylic acid // J. Am. Chem. Soc. 1993. Vol. 115. P. 7918–7919.

6. Wang J. et al. Antioxidative function and biodistribution of [Gd@C<sub>82</sub>(OH)<sub>22</sub>]*n* nanoparticles in tumor-bearing mice // Biochem. Pharmacology. 2006. Vol. 71. P. 872–881.

## РЕЗЮМЕ

Т. Ф. Субботина, М. О. Новак, Ю. В. Кармышкина, А. С. Щурева, М. А. Думнис

**Влияние фуллеренола C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> на показатели системы гемостаза *in vitro***

Водорастворимые гидроксиглированные формы фуллерена рассматриваются как перспективные агенты в наномедицине. Целью работы являлось изучение влияния модифицированного фуллерена C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> (фуллеренола) на показатели системы плазменного гемостаза здоровых доноров. Раствор фуллеренола в 0,9% NaCl добавляли в стандартные тестовые системы для определения тромбинового времени (ТВ), протромбина (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а в контрольные образцы – такое же количество растворителя. Активность фибринолиза оценивалась турбидиметрическим методом. Фуллеренол дозо-зависимо пролонгировал ТВ и АЧТВ, но не оказывал влияния на ПВ. Минимальные достоверно эффективные конечные концентрации фуллеренола в тестовых системах составили в тромбиновом тесте – 10 мкМ, АЧТВ – 28 мкМ. Прединкубация фуллеренола с тромбопластином в течение 1 мин с последующим проведением протромбинового теста выявила существенное и дозозависимое укорочение ПВ; минимальная эффективная концентрация составила 79 мкМ. Влияния на активность фибринолиза не обнаружено. Таким образом, установлено, что фуллеренол C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> в микромолярных концентрациях оказывает антикоагулянтный эффект, предположительно являясь ингибитором агрегации фибрина. Кроме того, фуллеренол обладает мембранотропностью, которая проявляется в повышении протромбинактивирующих свойств тромбопластина.

**Ключевые слова:** фуллеренол, гемостаз, фибринолиз.

**SUMMARY**

*T. F. Subbotina, M. O. Novak, Yu. V. Kartyshkina, A. S. Shchureva, M.A. Dumpis*

**The influence of fullereneol C60(OH)24 on the *in vitro* haemostatic parameters**

Water-soluble hydroxylated fullerenes are perspective agents in nanomedicine. The aim of this study was investigation of the influence of the modified fullerene C60(OH)24 (fullereneol) impact on the plasma haemostatic parameters in healthy donors. Fullereneol solution in 0.9% NaCl was added to the standard testing systems to assay the thrombin time (TT), prothrombin time (PT), and activated partial thromboplastin time (APTT); the controls were the same amounts of the vehicle. The fibrinolysis activity was estimated by a

turbidimetric method. Fullereneol dose-dependently prolonged TT and APTT but had no effect on PT. The minimal effective final concentrations of fullereneol in the incubation mixtures were 10 mkM for TT and 28 mkM for APTT. The 1-min preincubation of fullereneol with thromboplastin with the subsequent prothrombin test led to a significant and dose-dependent PT shortening with the minimal effective concentration of 79 mkM. The effect of fullereneol on the fibrinolysis activity was not established. Thus, it was found that fullereneol C60(OH)24 in the micromolar concentrations had an anticoagulant effect presumably being the inhibitor of fibrin aggregation. Besides, fullereneol displayed membranotropic activity manifested by enhancement of prothrombin-activating properties of thromboplastin.

**Key words:** fullereneol, hemostasis, fibrinolysis.

© Д. А. Танянский, И. А. Мартынихин, А. Д. Денисенко, 2012 г.  
УДК 616-056.5:616.895.8

**Д. А. Танянский, И. А. Мартынихин,  
А. Д. Денисенко**

**ТЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА И СВЯЗЬ ЕГО ПРО-  
ЯВЛЕНИЙ С СОДЕРЖАНИЕМ  
АДИПОКИНОВ У БОЛЬНЫХ  
ШИЗОФРЕНИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ  
СРАВНЕНИЯ С ГРУППОЙ ПСИ-  
ХИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ПАЦИ-  
ЕНТОВ С ИБС**

НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург; кафедра психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

**ВВЕДЕНИЕ**

В различных исследованиях, в том числе и в проведенных нами, было показано, что у пациентов с шизофренией отмечается высокая частота метаболического синдрома (МС) – кластера взаимосвязанных факторов риска атеросклероза и ишемической болезни сердца [1, 9, 15]. Формированию МС у данных пациентов способствует целый ряд психопатологических факторов, в частности, склонность больных к стрессу и депрессии (часто на фоне бреда и галлюцинаций), а также эмоционально-волевые расстройства. Данные нарушения зачастую приводят к гипокинезии, изменению характера питания, снижению заботы о своем здоровье. С другой стороны, лечение больных шизофренией антипсихотическими препаратами, главным образом нейролептиками второго поколения (атипичными антипсихотиками), также способствует развитию обменных расстройств. Показано, что прием «атипиков», в особенности клозапина и оланзапина, приводит к увеличению массы тела [4], снижению инсулин-

чувствительности [10], нарушению липидного обмена [13], усиливает риск развития кетоацидоза и сахарного диабета [12]. Кроме того, «атипики» повышают уровень в крови лептина [10, 11] и, по данным некоторых авторов, снижают концентрацию адипонектина [18]. В свою очередь, изменение концентраций данных адипокинов может способствовать нарушениям углеводного и липидного обмена [8, 19]. Указанные выше психопатологические и медикаментозные факторы могут накладывать свой отпечаток как на характер течения МС, так и на роль адипокинов в его патогенезе. С целью проверки данного предположения мы провели сравнительное исследование клинико-биохимических проявлений МС и взаимосвязей его характеристик с содержанием адипокинов в группах шизофрении и психически здоровых пациентов со стабильными формами ИБС, для которых также характерна высокая встречаемость данного синдрома.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование включены 163 больных параноидной шизофренией (критерии МКБ-10, 81 мужчина и 82 женщины, средний возраст –  $42,1 \pm 13,7$  года), госпитализированных в один из психиатрических стационаров Санкт-Петербурга. Все больные принимали нейролептики, из них 49,7% пациентов – препараты атипичного ряда (в основном клозапин, рисперидон, оланзапин). В качестве группы сравнения были обследованы 158 психически здоровых пациентов (90 женщин и 68 мужчин) в возрасте  $57,5 \pm 9,2$  года, находящихся на лечении по поводу ишемической болезни сердца (в основном стабильные формы стенокардии 2–3 ф. к.) и сопутствующей артериальной гипертензии в клинике НИИ ИЭМ СЗО РАМН. У 35 (22%) пациентов данной группы был выявлен сахарный диабет 2 типа (критерии ВОЗ 1999 г. [22]). Данное заболевание у всех лиц проходило в стадиях компенсации и субкомпенсации, без выявленных осложнений. На момент обследования пациенты соблюдали гипогликемическую диету, сахароснижающие и гиполипидемические препараты не принимали. Метаболический синдром (критерии АТР III [6]) был выявлен

у 53 (32,5%) больных шизофренией и у 114 (72,1%) пациентов группы сравнения. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле  $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / \text{рост}^2, \text{ м}^2$ .

Определение уровня глюкозы, показателей липидного спектра (кроме неэстерифицированных жирных кислот, НЭЖК) проводили в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак после 12-часового голодания. Аликвоты образцов были заморожены и хранились при  $t = -20^\circ \text{C}$  для дальнейшего определения содержания адипонектина, лептина, инсулина и НЭЖК.

Определение показателей липидов крови и глюкозы проводили энзиматическими методами, как описано ранее [1, 2]. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда в модификации Д. Б. Шестова:  $\text{ХС ЛНП} = \text{общий ХС} - (\text{триглицериды} \cdot 2,2 + \text{ХС липопротеинов высокой плотности, ХС ЛВП})$ . Показатель холестерина коэффицента атерогенности (КА) рассчитывали по формуле  $\text{КА} = (\text{общий ХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП}$ . Содержание инсулина, лептина и адипонектина оценивали с помощью наборов для иммуноферментного анализа [2]. Индекс инсулинорезистентности НОМА (homeostasis model assessment) рассчитывали по формуле  $\text{НОМА} = \text{инсулин, мкЕД/мл} \times \text{глюкоза, ммоль/л} / 22,5$ .

Статистическая обработка полученных данных проведена на компьютере с использованием пакета программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США). Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. В статистическом анализе все параметры, за исключением возраста, показателей антропометрии и уровня артериального давления (АД), для увеличения нормаль-

ности распределения трансформировали в логарифмированную форму. Анализ отличий в группах показателей проводили с помощью непарного t-критерия Стьюдента. Для выявления взаимосвязей между различными параметрами проводили корреляционный анализ по Пирсону, в том числе с контролем по полу, возрасту и ИМТ, а также множественный линейный регрессионный анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены значения клинико-метаболических показателей отобранных групп. Как видно, у пациентов с МС, как психически здоровых лиц, так и больных шизофренией, наблюдается увеличение массы тела и окружности талии (ОТ), более высокий уровень АД, повышение содержания в крови глюкозы, инсулина, НЭЖК, ТГ, общего ХС и снижение уровня ХС ЛВП. Как отражение данных изменений у обеих групп МС в сравнении с пациентами без данного синдрома выявлено увеличение индекса НОМА и КА. Кроме того, в группах больных с МС повышено содержание в крови лептина и снижен уровень адипонектина (табл. 1). Поскольку пациенты с шизофренией, страдающие метаболическим синдромом, оказались старше лиц без МС, мы также сопоставили значения метаболических показателей в равных возрастных группах (старше 40 лет). У больных шизофренией в группе МС прослеживались все перечисленные выше изменения, за исключением концентраций общего ХС и ХС ЛНП, которые в группах не изменялись.

При рассмотрении особенностей распределения вариантов течения МС, оцененных по встречаемости основ-

ных его компонентов, выяснилось, что в обеих группах обследуемых метаболический синдром всегда сопровождается нарушением липидного обмена (повышение в крови уровня ТГ и/или снижение содержания ХС ЛВП) (рис. 1). Кроме того, для обеих групп пациентов с метаболическим синдромом характерно частое сочетание повышенного значения окружности талии и дислипидемии (в 82% случаев МС у психически здоровых лиц и в 71% – у больных шизофренией), а также высокая встречаемость артериальной гипертензии (частота в группе шизофрении – 74%). Главной отличительной особенностью течения МС у больных шизофренией является низкая частота гипергликемии (16 против 43% у психически здоровых пациентов).

В то же время при сопоставлении количественных характеристик клинико-метаболических параметров выяснилось, что в сравнении с психически здоровыми лицами МС у больных шизофренией протекает на фоне более низких значений ИМТ, ОТ, уровня АД, содер-

Таблица 1

Клинико-метаболические показатели у больных шизофренией и психически здоровых лиц в группах контроля и метаболического синдрома

Показатель <sup>1</sup>	Психически здоровые пациенты		Больные шизофренией	
	контроль	МС	контроль	МС
Пол (м/ж)	23/21	45/69	62/48	19/34
Возраст, годы	59,4±11,7	56,7±8,0	39,9±13,2	47,9±13,6*** #
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,9±2,8	31,1±4,1***	22,8±3,4	28,0±4,7*** #
ОТ, см	81,0±11,5	103,5±9,1***	86,0±8,6	98,6±11,1*** #
Глюкоза, ммоль/л	5,0±0,4	6,2±1,8***	4,8±0,7	5,1±0,9* #
Инсулин, мкЕД/мл	8,2±5,9	11,4±8,4**	11,2±7,9	14,2±11,7*
Индекс НОМА	1,9±1,4	3,2±2,2***	2,5±2,0	3,6±3,8*
НЭЖК, ммоль/л	0,28±0,12	0,4±0,19***	0,3±0,2	0,4±0,2***
ТГ, ммоль/л	1,2±0,3	3,3±2,4***	1,3±0,6	2,0±0,6*** #
ХС, ммоль/л	5,9±1,3	6,8±1,8*	4,6±1,1	5,2±1,2* #
ХС ЛНП, ммоль/л	4,1±1,4	4,3±1,7	3,0±1,0	3,6±1,0* #
ХС ЛВП, ммоль/л	1,13±0,17	0,99±0,13***	1,06±0,27	0,95±0,2* #
КА	4,4±1,5	6,0±2,2***	3,5±1,3	4,5±1,1*** #
Адипонектин, мкг/мл	8,2±4,5	5,4±2,3**	11,7±7,0	9,2±3,9* #
Лептин, нг/мл	7,8±5,3	22,0±20,5***	12,1±20,6	38,8±39,5*** #
САД, мм рт. ст.	185,1±21,0	199,9±27,1**	116,2±12,4	129,1±20,0*** #
ДАД, мм рт. ст.	89,6±11,4	93,0±14,7	73,4±8,4	81,4±11,2*** #

<sup>1</sup> САД и ДАД – соответственно систолическое и диастолическое артериальное давление; остальные сокращения даны в тексте;

\* – достоверность различий значений показателей по сравнению с группой контроля при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,001$ ; \*\*\* – при  $p < 0,0001$ ; # – достоверность различий значений показателей в группах МС между больными шизофренией и психически здоровыми лицами при  $p < 0,05$ ; ## – при  $p < 0,001$ .



Рис. 1. Частота различных вариантов течения метаболического синдрома у психически здоровых лиц и больных шизофренией: OT – увеличение окружности талии; Лип – дислипидемия; Глю – повышение в крови уровня глюкозы; АД – повышение уровня АД

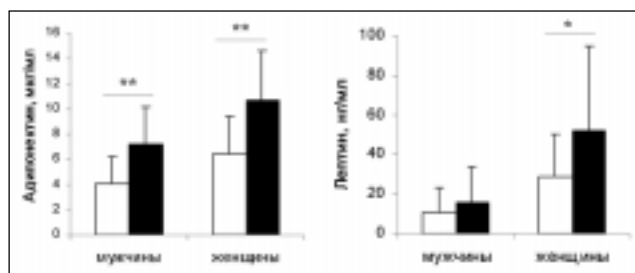


Рис. 2. Содержание в крови адипонектина и лептина у пациентов с метаболическим синдромом, страдающих шизофренией (■), и у психически здоровых лиц (□): \* – достоверность отличий при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,0001$

жания в крови глюкозы, ТГ, общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и более высокой концентрации адипонектина (табл. 1). При этом уровень лептина в группе шизофрении и МС был также повышен, в то время как уровень инсулина, индекс НОМА и содержание НЭЖК по сравнению с психически здоровыми лицами с МС не отличались. Те же изменения наблюдались после выравнивания групп по возрасту (анализ среди пациентов старше 50 лет). Отличия в содержании ТГ, ХС, глюкозы и адипокинов между

пациентами с шизофренией и психически здоровыми лицами также сохранялись после выравнивания по массе тела (анализ в группах с ИМТ 25–30 и  $> 30 \text{ кг/м}^2$ ). Различия в уровне глюкозы в основном (но не полностью) были обусловлены присутствием больных сахарным диабетом в группе психически здоровых лиц.

Поскольку содержание адипокинов зависит от пола, мы также провели сопоставление значений их концентраций между группами МС среди мужчин и женщин в отдельности (рис. 2). Выяснилось, что содержание в крови адипонектина в группе шизофрении и МС было увеличено вне зависимости от пола, в то время как уровень лептина у больных шизофренией был повышен только у женщин.

Для оценки роли адипокинов в патогенезе метаболических нарушений в изучаемых группах мы провели корреляционный анализ. Как видно из данных табл. 2; 3, концентрации в крови адипонектина и лептина у больных шизофренией и у психически здоровых пациентов имеют широкий спектр взаимосвязей с параметрами углеводного и липидного обмена. Так, в обеих группах содержание адипонектина отрицательно коррелирует с концентрациями в крови инсулина, НЭЖК, ТГ, с индексом НОМА и положительно – с уровнем ХС ЛВП. Содержание лептина имеет положительные корреляции с концентрациями инсулина, ТГ, общего ХС, ХС ЛНП и КА. Кроме того, концентрации обоих адипокинов взаимосвязаны с параметрами антропометрии и полом, а уровень адипонектина, кроме того, имеет положительную корреляцию с возрастом. В связи с этим мы также провели корреляционный анализ с контролированием по половозрастному и антропометрическим параметрам (табл. 2; 3). Это привело к выявлению более значимых групповых различий в корреляциях. Так, единственным параметром, с которым содержание адипонектина было взаимосвязано в обеих группах, была концентрация НЭЖК, содержание лептина одинаково коррелировало только с концентрацией инсулина и индексом НОМА. В то же время концентрация адипонектина коррелировала с параметрами углеводного обмена только у психически здоровых лиц. По данным линейного регрессионного анализа, после подстановки в модель в качестве независимых переменных пола, возраста, ИМТ, концентраций НЭЖК, лептина, адипонектина выяснилось, что у пациентов с шизофренией ведущим фактором, влияющим на индекс НОМА, является уровень лептина ( $b=0,48; p < 0,0001$ ). В то же время в группе сравнения индекс НОМА определялся содержанием лептина, адипонектина и НЭЖК.

Таблица 2

Корреляция содержания в крови адипонектина с клиничко-метаболическими параметрами у больных шизофренией и у психически здоровых лиц

Показатель	Психически здоровые пациенты		Больные шизофренией	
	простые корреляции	с контролем по полу, возрасту и ИМТ	простые корреляции	с контролем по полу, возрасту и ИМТ
Пол	-0,37*	–	-0,26*	–
Возраст	0,37*	–	0,22*	–
ИМТ	-0,27*	–	-0,32*	–
OT	-0,25*	0,02	-0,32*	-0,01
Глюкоза	-0,33*	-0,21*	-0,05	-0,01
Инсулин	-0,3*	-0,17*	-0,22*	-0,13
Индекс НОМА	-0,38*	-0,24*	-0,21*	-0,12
НЭЖ	-0,25*	-0,2*	-0,2*	-0,22*
ТГ	-0,36*	-0,21*	-0,2*	-0,14
ХС	0,01	-0,02	-0,03	-0,09
ХС ЛНП	0,16*	0,04	-0,15*	-0,2*
ХС ЛВП	0,23*	0,13	0,42*	0,33*
КА	-0,06	-0,06	-0,38*	-0,35*
САД	-0,16*	-0,08	-0,15	-0,07
ДАД	-0,08	-0,02	-0,14	-0,06

\* – значения корреляций достоверны при  $p < 0,05$ .

Обращает также на себя внимание наличие у больных шизофренией корреляций содержания адипокинов с показателями холестерина обмена, в частности, положительная взаимосвязь



КА с концентрацией лептина и отрицательная – с содержанием адипонектина (табл. 2, 3). По данным множественного регрессионного анализа, концентрация лептина у больных шизофренией являлась независимой детерминантой содержания ТГ ( $b=0,34$ ;  $p<0,05$ ). Уровень в крови ХС ЛВП в этой группе пациентов определялся только концентрацией адипонектина ( $b=0,29$ ;  $p<0,01$ ).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о более мягком течении МС у больных шизофренией по сравнению с психически здоровыми пациентами. МС у больных шизофренией характеризовался более низкими значениями показателей абдоминального ожирения, гипертензии, гликемии и ряда параметров липидного обмена. Одной из причин данных различий в выраженности проявлений МС может являться значительная отягощенность контрольной группы ишемической болезнью сердца. Поскольку МС является фактором риска ИБС, патогенетически тесно связанным с прогрессированием данного заболевания, можно предположить, что у пациентов с ИБС выраженность метаболического синдрома должна быть изменена в более неблагоприятную сторону по сравнению с лицами, у которых ИБС еще не развилась. Следует отметить, что среди больных шизофренией в группе МС было 9 человек, которым диагностировали ИБС. Клинико-метаболические показатели этих пациентов по сравнению с аналогичной возрастной группой больных шизофренией без ИБС изменены не были (данные не представлены). Следовательно, различиями в частоте ИБС между группами шизофрении и психически здоровых лиц нельзя полностью объяснить разную выраженность течения МС.

Другим фактором, способным оказать влияние на характер течения МС у больных шизофренией, является фактор питания. По нашим наблюдениям [1], данные пациенты по социальным причинам часто ограничивают себя в еде, в частности, в употреблении высококалорийных продуктов, что может снизить выраженность проявлений МС.

Интересно, что, несмотря на более мягкие проявления МС у больных шизофренией, концентрация инсулина, индекс инсулинорезистентности НОМА, содержание НЭЖК у данных пациентов были на том же уровне, что у лиц контрольной группы. По мнению большинства исследователей, в основе патогенеза метаболического синдрома лежит развитие инсулинорезистентности, одним из проявлений которой является повышение концентрации в крови незэтерифицированных жирных кислот.

К другим факторам, играющим важную роль в патогенезе метаболического синдрома, относятся адипокины. У пациентов с шизофренией, как и у психически здоровых лиц, при МС наблюдалось повышение концентрации в кро-

ви лептина и снижение адипонектина. Причем МС у больных шизофренией протекал на фоне более высоких значений лептина и адипонектина в сравнении с психически здоровыми пациентами. Интересно, что данные различия сохранялись и после выравнивания обследуемых по массе тела. Не исключено влияние метаболических и гормональных особенностей, системных и местных (в жировой ткани) воспалительных реакций на адипокиновый статус в изучаемых группах.

Одной из наиболее вероятных причин метаболических нарушений у больных шизофренией, на наш взгляд, является прием пациентами антипсихотических препаратов (нейролептиков). В наблюдениях различных авторов показано, что лечение больных шизофренией нейролептиками (в основном препаратами атипичного ряда – клозапином и оланзапином) приводит к повышению массы тела, концентрации в крови инсулина, изменению липидных показателей [4, 10, 13]. Причем повышением массы тела (как предполагается, за счет влияния нейролептиков на 5НТ-серотониновые и Н1-гистаминовые рецепторы мозга) нельзя полностью объяснить метаболические эффекты данных препаратов [12]. В исследованиях на клеточных культурах показано, что атипичные нейролептики подавляют транспорт глюкозы в скелетные миоциты [5] и адипоциты [21], стимулируют в гепатоцитах гликогенолиз [7] и липогенез [17].

Таким образом, атипичные нейролептики способны оказывать влияние на течение метаболического синдрома как посредством увеличения накопления жировой ткани, так и путем прямого воздействия на метаболические процессы в клетках. Кроме того, результаты нашего исследования и наблюдения других авторов [10, 11], согласно которым лечение нейролептиками приводит к повышению в крови уровня лептина, свидетельствуют в пользу участия лептина в метаболических эффектах данных препаратов. Более того, после контролирования по массе тела

Таблица 3

**Корреляция содержания в крови лептина с клинико-метаболическими параметрами у больных шизофренией и у психически здоровых лиц**

Показатель	Психически здоровые пациенты		Больные шизофренией	
	простые корреляции	с контролем по полу, возрасту и ИМТ	простые корреляции	с контролем по полу, возрасту и ИМТ
Пол	-0,6*	-	-0,56*	-
Возраст	0,03	-	0,07	-
ИМТ	0,57*	-	0,59*	-
ОТ	0,48*	0,29*	0,39*	0,06
Глюкоза	0,1	-0,07	0,07	0,11
Инсулин	0,31*	0,31*	0,4*	0,35*
Индекс НОМА	0,3*	0,26*	0,38*	0,34*
НЭЖ	0,23*	-0,06	0,05	0,02
ТГ	0,18*	-0,12	0,38*	0,25*
ХС	0,29*	0,08	0,3*	0,16*
ХС ЛНП	0,28*	0,15	0,31*	0,18*
ХС ЛВП	-0,2*	-0,03	0	-0,1
КА	0,32*	0,07	0,24*	0,18*
САД	0,1	-0,01	0,17*	0,05
ДАД	0,07	0,03	0,21*	0,09

\* – значения корреляций достоверны при  $p<0,05$ .

концентрация лептина у больных шизофренией имела больший спектр корреляций, чем в группе сравнения. В частности, концентрация данного адипокина коррелировала с показателями липидного обмена только у пациентов с шизофренией. При этом содержание в крови адипонектина у больных шизофренией также было взаимосвязано с уровнем некоторых липидов, но, в отличие от психически здоровых лиц, не коррелировало с показателями инсулинчувствительности. Как показывают эксперименты на животных и клеточных культурах, данные адипокины повышают окисление жирных кислот в мышцах и увеличивают чувствительность тканей к инсулину [16, 23]. Помимо этого, адипонектин в гепатоцитах стимулирует продукцию ЛВП и подавляет секрецию апоВ-содержащих частиц [14].

Механизмы гиперлептинемии у больных, принимающих нейролептики, остаются неизученными. С одной стороны, данные препараты способствуют формированию гиперлептинемии посредством увеличения жировой массы. С другой стороны, не исключено, что изменение концентрации нейромедиаторов в головном мозге под влиянием нейролептиков может приводить к снижению чувствительности гипоталамических рецепторов к лептину и как следствие – к развитию компенсаторной гиперлептинемии.

Следует отметить, что, поскольку в нашем исследовании лечение нейролептиками осуществлялось у всех больных шизофренией, сложно судить, в какой степени развитие МС у данных пациентов обусловлено именно проводимой терапией. Ряд авторов описывает развитие висцерального ожирения и инсулинорезистентности у больных шизофренией, ранее не получавших антипсихотическую терапию [20]. Как известно, пациенты с шизофренией особо склонны к стрессорным и депрессивным расстройствам. Следовательно, в патогенезе метаболических нарушений может принимать участие повышение продукции гормонов симпатико-адреналовой системы. Как показали наши исследования [3], концентрация кортизола у пациентов с шизофренией повышена. Однако содержание данного гормона не коррелировало с показателями углеводного и липидного обмена. Таким образом, во всяком случае повышением концентрации кортизола нельзя объяснить развитие метаболических нарушений у обследованных нами больных шизофренией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром у больных шизофренией в сравнении с психически здоровыми лицами, отягощенными ИБС, характеризуется меньшей выраженностью большинства метаболических расстройств. Исключение составляют инсулинорезистентность и повышение уровня НЭЖК, которые в сходной степени изменены у психически здоровых лиц с МС, и более выраженная в группе шизофрении гиперлептинемия. Повышение уровня лептина у больных шизофренией может играть значимую роль в развитии инсулинорезистентности и дислипидемии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Незнанов Н. Г. и др. Факторы риска обменных нарушений у больных шизофренией // Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 3. С. 13–17.
2. Тянянский Д. А. и др. Роль адипокинов и незастерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55. № 3. С. 13–17.
3. Тянянский Д. А. и др. Распространенность метаболического синдрома и гормонально-метаболические показатели у больных параноидной шизофренией // Материалы 2-й конф. Рос. ассоциации нейропсихиоэндокринол., Москва // Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной терапии. 2010. Т. 8. № 1. С. М67–М68.
4. Allison D. B. et al. Antipsychotic-induced weight-gain: a comprehensive research synthesis // Am. J. Psychiatry. 1999. Vol. 156. P. 1686–1696.
5. Ardizzone T. D. et al. Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine, and structural analogs of clozapine // Brain. Res. 2001. Vol. 923. P. 82–90.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001. Vol. 285. P. 2486–2497.
7. Hampsco, L. J., Mackin P., Agius L. Stimulation of glyco-gen synthesis and inactivation of phosphorylase in hepatocytes by serotonergic mechanisms, and counter-regulation by atypical antipsychotic drugs // Diabetologia. 2007. Vol. 50. P. 1743–1751.
8. Havel P. J. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism // Diabetes. 2004. Vol. 53 (Suppl. 1). P. S143–S151.
9. Heiskanen T. et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. 2003. Vol. 64. № 5. P. 575–579.
10. Henderson D. C. et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. Vol. 62. P. 19–28.
11. Hosojima H. et al. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia // J. Psychopharm. 2006. Vol. 20. P. 75–79.
12. Lean M. E. J., Pajonk F.-G. Patients on atypical antipsychotic drugs. Another high-risk group for type 2 diabetes // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 1597–1605.
13. Lindenmayer J.-P. et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics // Am. J. Psychiatry. 2003. Vol. 160. P. 290–296.
14. Matsuura F. et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007. Vol. 358. P. 1091–1095.
15. McEvoy J. P. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III // Schizophr. Res. 2005. Vol. 80. № 1. P. 19–32.
16. Minokoshi Y. et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // Nature. 2002. Vol. 415. P. 339–343.
17. Oh K.-J. et al. Atypical antipsychotic drugs perturb AMPK-dependent regulation of hepatic lipid metabolism // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 300. P. E624–E632.

18. Richard, A. A. et al. Olanzapine treatment is associated with reduced high molecular weight adiponectin in serum: a potential mechanism for olanzapine-induced insulin resistance in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 26. P. 232–237.

19. Scherer P. E. Adipose tissue. From lipid storage compartment to endocrine organ. / P. E. Scherer // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. P. 1537–1545.

20. Thakore J. H. Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia / J. H. Thakore // *Br. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 184 (Suppl. 47). P. s76–s79.

21. Vestri H. S. et al. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis // *Neuropsychopharmacology.* 2007. Vol. 32. P. 765–772.

22. *World Health Organization Report.* Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus // WHO. Geneva, 1999.

23. Yamauchi T. et al Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8. P. 1288–1295.

## РЕЗЮМЕ

Д. А. Тянянский, И. А. Мартынихин, А. Д. Денисенко

**Течение метаболического синдрома и связь его проявлений с содержанием адипокинов у больных шизофренией: результаты сравнения с группой психически здоровых пациентов с ИБС**

Сопоставлены клинико-метаболические показатели метаболического синдрома больных шизофренией с психически здоровыми лицами, страдающими ишемической болезнью сердца. Метаболический синдром у пациентов с шизофренией отличался меньшей

выраженностью большинства метаболических расстройств, за исключением инсулинорезистентности и повышения уровня в крови неэстерифицированных жирных кислот, которые были изменены у них в той же степени, что у психически здоровых лиц. Концентрации в крови адипонектина и лептина были более высокими у больных шизофренией. Содержание лептина у данных пациентов значимо коррелировало с показателями углеводного и липидного обмена, что указывает на вероятное участие этого адипокина в патогенезе инсулинорезистентности и дислипидемии у больных шизофренией.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, шизофрения, нейролептики, адипонектин, лептин, инсулинорезистентность.

## SUMMARY

D. A. Tanyanskiy, I. A. Martynikhin, A. D. Denisenko

**Metabolic syndrome manifestations and their relation with adipokines content in patients with schizophrenia: comparative study with mentally healthy patients with coronary heart disease**

We compared some clinical and metabolic indices of metabolic syndrome in schizophrenic patients with those in mentally healthy patients, but with coronary heart disease. Metabolic syndrome in schizophrenic patients was characterized by relatively weak manifestations of metabolic disorders, except insulin resistance and increase of blood nonesterified fatty acids content, which both had been changed at the same degree as in the mentally healthy patients. Blood adiponectin and leptin concentrations were higher in schizophrenic patients. Correlation of leptin content in these patients with carbohydrate and lipid parameters suggested an important role of this adipokine in pathogenesis of insulin resistance and dyslipidemia in the patients with schizophrenia.

**Key words:** metabolic syndrome, schizophrenia, antipsychotic drugs, adiponectin, leptin, insulin resistance.

© Т. С. Гуревич, 2012 г.

УДК 616.126.42:612.751.3-007.17]:796.071.2

Т. С. Гуревич

## РОЛЬ СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У СПОРТСМЕНОВ

Кафедра физических методов лечения и спортивной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Пролапс митрального клапана (ПМК) занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая симптоматика пролабирования створок митрального клапана нередко маскируется или носит характер второстепенного синдрома. Соединительноткан-

ная дисплазия сердца вносит специфику и своеобразие в структурно-функциональные нарушения митрального клапана и нередко определяет клиническое течение, осложнения и прогноз.

**Целью** исследования явилось изучение роли соединительнотканной дисплазии в возникновении митральной регургитации у спортсменов с ПМК при физических нагрузках.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы эхокардиографически 318 атлета высоких спортивных квалификаций. Из них с пролапсом митрального клапана 1 степени (ПМК-1) – 187 лиц, пролапсом митрального клапана 2 степени (ПМК-2) – 131 спортсмена; возраст от 14 до 36 лет, спортивный стаж – 5–24 года. Все спортсмены находились в подготовительном периоде тренировочного цикла. Оценка степени пролабирования створок митрального клапана и митральной регургитации (МР) проводилась по общепринятым критериям [1, 2, 4–6, 10].

Исследование проводилось в покое и при физических нагрузках. Физические нагрузки выполнялись в зависимости от направленности тренировочного процесса,

**Митральная регургитация у спортсменов при разной степени пролабирования створок (%)**

Митральная регургитация	Без ПМК (653 чел.), 67,2 %	ПМК-1ст. (187 чел.), 19,3 %	ПМК-2 (131 чел.), 13,5 %
I ст. {прех}	5,4	21,4	26,0
I ст. {пост}	1,1	9,6	16,0

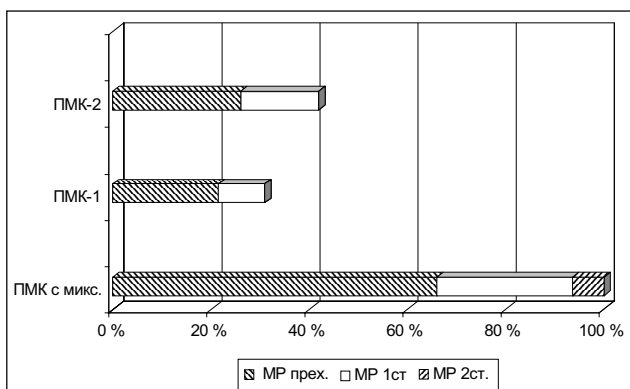
возраста и уровня спортивного мастерства спортсмена. Применялись следующие пробы: 1 мин; 3 мин бег в темпе 180 шагов в мин; 15 с бег в максимальном темпе; с предельной нагрузкой. Гемодинамические показатели определялись сразу после выполнения пробы и на каждой минуте восстановительного периода – до полного восстановления.

В большинстве случаев, по данным многих авторов, пролапс митрального клапана протекает благоприятно, но в 2–4% случаев приводит к серьезным осложнениям [4–8, 10]. Митральная недостаточность является одним из чаще всего регистрируемых осложнений – от 42 до 100% [3–7, 9, 12]. Т. Takamoto et. al [11] выявляли митральную регургитацию у 80,4% лиц с эхокардиографическими признаками миксоматозной дегенерации створок. По мнению Г. И. Сторожакова и соавт. [8], расширение митрального фиброзного кольца более 30 мм характерно для миксоматозной дегенерации и является высоким риском возникновения митральной регургитации. С. Л. Дземешкевич и Л. У. Стивенсон [3] выделяли причины неревматической недостаточности митрального клапана в избыточной площади створок, расширении фиброзного кольца, удлинении и разрыве хорд.

Нас интересовал вопрос влияния соединительнотканной дисплазии на клапанный аппарат митрального клапана спортсменов при физических нагрузках.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При обследовании 971 спортсмена, направленного на эхокардиографическое обследование, пролапс митрального клапана был выявлен у 318 спортсменов (32,8%). Из них ПМК-1 диагностирован у 187 спортсменов (19,3%) и ПМК-2 – у 131 человека (13,5%).



Митральная регургитация у спортсменов с ПМК и миксоматозной дегенерацией (%)

При проведении инструментального обследования в наибольшей степени нас привлекали случаи, когда имелись случаи нарушений структуры митрального клапана, изменения створок и подклапанных структур.

Так, из 318 спортсменов, имевших пролапс митрального клапана, умеренное удлинение передней створки (до 30 мм) наблюдалось у 49 человек (15,4%); задней створки (до 20 мм) – у 125 лиц (39,3%). Сочетанное удлинение створок (передней и задней) регистрировали в 11,9% случаев (38 чел.). Значительное удлинение – более 30 мм передней – у 19 спортсменов (6,1%) и не фиксировали выраженное удлинение задней створки. Значительное удлинение обеих створок отмечали у 49 человек, что составило 15,4%.

Следовательно, умеренное удлинение чаще наблюдалось задней створки митрального клапана (чаще в 2,6 раза), в то время как выраженное – обеих створок, либо передней.

Мы сочли необходимым в нашем исследовании провести оценку толщины створок и хорд митрального клапана, признаков удлинения хорд.

Так, у 318 лиц с ПМК признаки миксоматозной дегенерации мы наблюдали у 47 лиц (14,7%); у 9 из них – с захватом хорд клапана (2,8%). Удлинение хорд у лиц с ПМК регистрировалось у 67 человек (21,1%)

При доплероэхокардиографии были получены данные, приведенные в таблице: с увеличением степени пролабирования створок увеличивалась степень митральной регургитации.

Так, преходящая митральная регургитация практически в 4 раза чаще регистрировалась у спортсменов с ПМК-1 и в 4,8 – при ПМК-2 (по сравнению с лицами без ПМК). Постоянная митральная регургитация в 8,7 раза чаще наблюдалась при ПМК-1 и в 14,5 – при ПМК-2 (по сравнению с лицами без ПМК).

Мы проанализировали митральную регургитацию лиц с морфологическими изменениями створок и подклапанных структур.

Из 47 спортсменов (14,7%), имевших миксоматозную дегенерацию (35 – ПМК-1 и 12 – ПМК-2) в 66% случаев была выявлена преходящая митральная регургитация; в 27,6% – постоянная регургитация 1 степени и у 3-х (6,4%) – митральная регургитация 2 степени.

Сравнительная характеристика митральной регургитации при различной степени пролабирования створок и при миксоматозном перерождении представлена на рисунке.

Согласно полученным данным, миксоматозная дегенерация оказывает существенное влияние на возникновение МР.

Так, у лиц с ПМК и миксоматозной дегенерацией в 3 раза чаще регистрировалась МР-1 (по сравнению с ПМК-1), практически в 2 раза чаще по сравнению с ПМК-2 и выявлялась митральная регургитация 2 степени.

При проведении проб с физической нагрузкой мы отмечали появление в восстановительном периоде срочной и постнагрузочной митральной регургитации.

По эхокардиографической картине МР и длительности ее сохранения в восстановительном периоде нами были выделены 3 типа МР:

1-й тип – появление митральной регургитации – соответственно возрастанию частоты сердечных сокращений, с последующим ее уменьшением и исчезновением соответственно снижению частоты пульса;

2-й тип – ацилляторный характер изменений – появление митральной регургитации в срочном постнагрузочном варианте, т. е. на 2 мин, 3 мин и т. д. восстановительного периода;

3-й тип – стабильно длительно сохраняющаяся митральная регургитация, более чем восстановление пульса.

В прогностическом плане наиболее благополучен 1 тип МР. 2-й и особенно 3-й типы МР свидетельствуют о выраженном перенапряжении сердечно-сосудистой системы и необходимости своевременного проведения лечебных и реабилитационных мероприятий.

Лица, имеющие ПМК-2 степени с миксоматозной дегенерацией створок и подклапанных структур, выраженным индексом длины створок, диаметром фиброзного кольца и высоким показателем прироста его растяжения, митральной регургитацией 1–2 степени, составили 7,2%. Они были отстранены от занятий профессиональным спортом.

## ВЫВОДЫ

В оценке пролапса митрального клапана у спортсменов, в целях прогнозирования возможных кардиологических осложнений, необходимо учитывать не только степень пролабирования створок и митральной регургитации, но и морфологические изменения – длину, индекс длины створок, миксоматозное перерождение; диаметр и показатель прироста растяжения фиброзного кольца.

При ежегодных углубленных медицинских обследованиях спортсменов в целях своевременных реабилитационных и лечебных мероприятий необходимо проводить эхокардиографическое обследование с доплерэхокардиографией не только в покое, но и при пробах с физическими нагрузками.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцерковский З. Б., Карпман В. Л. Возможности эхокардиографии и перспективы ее использования в спортивной медицине // Теория и практика физической культуры. 1991. № 8. С. 2–12.
2. Гнусаев С. Ф., Белозеров Ю. М. Эхокардиографические критерии малых аномалий сердца // Ультразвуковая диагностика. 1997. № 3. С. 23–27.
3. Дземешкевич С. Л. Приобретенные пороки митрального клапана // Болезни митрального клапана. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. 286 с.
4. Земцовский Э. В. Диспластичные синдромы. Диспластичное сердце. СПб.: Омега, 2007. 80 с.
5. Клеменов А. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. М., 2005. 136 с.
6. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Прил. 2003. № 8 (6). 24 с.

7. Смоленский А. В., Михайлова А. В. Дисплазия соединительной ткани сердца. Ч. 1 // Медицина и спорт. 2005. № 4. С. 31–32.

8. Сторожко Г. И., Верещагина Г. С. Пролапс митрального клапана // Кардиология. 1990. № 12. С. 88–93.

9. Boudonas H., Wooley C. F. Floppy mitral valve/ mitral valve prolapse/mitral valvular regurgitation: effect on the circulation // Cardiol. 2001. Vol. 37 (Suppl.). P. 15–20.

10. Hayek E. et al. Mitral valve prolapse // Lancet. 2005. Vol. 365. № 9458. P. 507–518.

11. Takamoto T. et al. The prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative study // J. Cardiol. 1991. Vol. 21. P. 75–86.

12. Wilson L. A. et al. Visual complications of mitral leaflet prolapse // Br. Med. J. 1977. № 2. P. 86–88.

## РЕЗЮМЕ

*Т. С. Гуревич*

**Роль соединительнотканной дисплазии в возникновении митральной регургитации при пролапсе митрального клапана у спортсменов**

Обследованы 318 спортсменов с пролапсом митрального клапана (ПМК). Из них ПМК 1 степени – 187 лиц, ПМК 2 степени – 131. Умеренное удлинение чаще наблюдалось задней створки (39,3%), выраженное – обеих створок (15,4%) или передней (6,1%). Эхокардиографическое исследование проводилось в покое и с физическими нагрузками. «Группу риска» по возникновению митральной регургитации (МР) составили 11,9% спортсменов с ПМК. МР 1 степени в 8,7 раза чаще наблюдалась при ПМК-1 и в 14,5 – при ПМК-2 (по сравнению с лицами без ПМК). Выделены 3 типа МР на физическую нагрузку. 7,2% спортсменов с ПМК-2, миксоматозным перерождением и выраженной величиной индекса длины створок, высоким показателем диаметра и приростом растяжения фиброзного кольца, митральной регургитацией 1–2 степени были отстранены от занятий спортом.

**Ключевые слова:** спорт, эхокардиография, пролапс митрального клапана, соединительнотканная дисплазия сердца, миксоматозная дегенерация, митральная регургитация.

## SUMMARY

*T. S. Gurevich*

**Connective tissue dysplasia role in development of mitral regurgitation in athletes with mitral value prolapse**

A total of 318 athletes with mitral valve prolapse (MVP). Of them – MVP 1 degree – 187 persons MVP grade 2–131. Moderate lengthening in the rear wing was more frequent (39.3%), expressed – both valves (15.4%) or anterior (6.1%). Echocardiographic study was performed at rest and with exercise. «Risk group» from the onset of mitral regurgitation (MR) accounted for 11.9% of athletes with MVP. MR 1 degree in 8.7 times more frequently observed in MVP-1 and 14.5 – in the MVP-2 (compared with persons without MVP). Identified three types of MR on exercise. 7.2% of athletes with MVP-2, myxomatous degeneration, and expressed value of the index length of the valves, the high rate of diameter growth and expansion annulus, mitral regurgitation of 1–2 degrees were excluded from sport.

**Key words:** sports, echocardiography, mitral valve prolapse, connective tissue dysplasia of the heart, myxomatous degeneration, mitral regurgitation.

© Коллектив авторов, 2012 г.  
УДК 616.15:543.42

Л. В. Галевская, И. Л. Соловцова,  
В. П. Фаенкова, М. А. Соловьева,  
Д. А. Овчинников

## ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЫ КРОВИ НА СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КОПРОПОРФИРИНА III

Кафедра биологической химии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Способность порфиринов под действием света генерировать синглетный кислород, оказывающий разрушительное действие на клетки, помогла утвердиться им в качестве эффективных фотосенсибилизаторов, широко применяемых в фотодинамической терапии ряда заболеваний [1, 6].

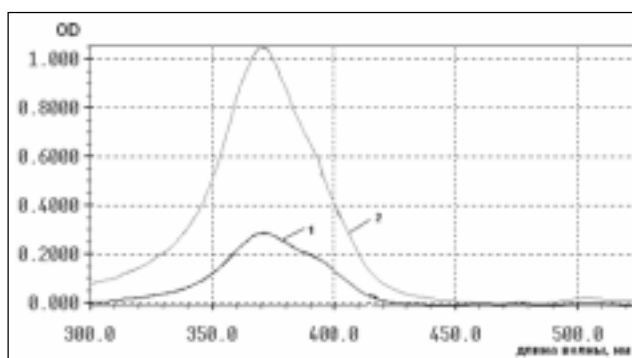


Рис. 1. Спектры копропорфирина в водной среде (рН 7,4).  
Концентрация копропорфирина: 1 – 5,14 нмоль/мл;  
2 – 11,02 нмоль/мл

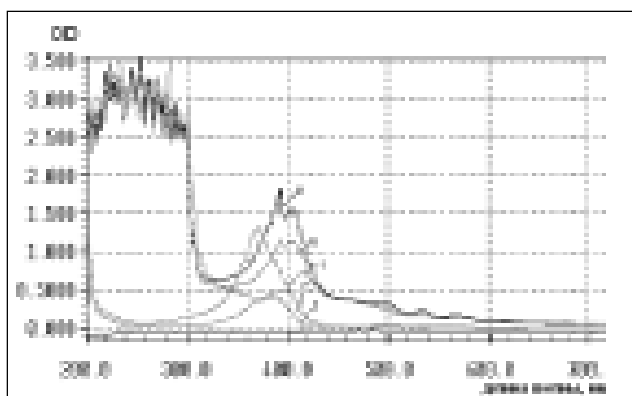


Рис. 2. Влияние плазмы крови человека на спектр поглощения КР III: 1 – плазма, разведенная в 5 раз; 2 – КР III (11,02 нмоль/мл); 3 – КР III (5,14 нмоль/мл); 4 – плазма, разведенная 1:5 с КР III (11,02 нмоль/мл); 5 – плазма, разведенная 1:5 с КР III (5,14 нмоль/мл)

Спектр копропорфирина III (КР III) в водной среде при нейтральном значении рН характеризуется единичным пиком в области 300–430 нм с максимумом при 372–373 нм. На правом склоне пика выявляется «плечо», соответствующее длине волны 392 нм. По данным литературы, копропорфирин III, как и другие порфирины, в водной среде подвергается олигомеризации [3]. При этом полагают, что длина волны 392 нм соответствует максимуму поглощения мономера, а максимум 373 нм приходится на преобладающую димерную форму порфирина. В цитируемой работе спектры порфиринов регистрировали в изотоническом фосфатном буфере при рН 6,98, здесь же показано, что варьирование температуры в диапазоне 8,5–50 °С и ионной силы в диапазоне 0,1–0,4 М существенно не влияло на константу диссоциации димера, а увеличение рН способствовало некоторому сдвигу равновесия в пользу мономерной формы.

Установлено, что димеры КР обладают большей фотосенсибилизирующей активностью по сравнению с мономерами [5]. Имеются сообщения о том, что в присутствии высоких концентраций сыворотки крови и сывороточного альбумина фотосенсибилизация клеток гематопорфириновыми производными заметно снижается. По мнению авторов, это является следствием уменьшения захвата молекул порфирина клетками [6].

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовался препарат КР III производства фирмы ООО «Элест» (Санкт-Петербург), бычий сывороточный альбумин (BSA) (*Sigma*), аргинин (*Reanal*). Плазма крови была получена от здоровых доноров в возрасте 20–25 лет. Забор крови производился из локтевой вены в изотонический раствор цитрата натрия. Цитратную кровь центрифугировали в течение 20 минут при 3000 об./мин, плазму отделяли декантацией.

КР разводили мединаловым буфером (рН=7,2), снимали спектры на спектрофотометре СФ 2000 в кюветках с толщиной оптического слоя 1 см.

При исследовании влияния различных компонентов на спектральные характеристики КР III разведенный препарат КР предварительно инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре либо с плазмой (разведение в инкубационной смеси 1:5), либо с альбумином или аргинином, а затем снимали спектры.

Электрофорез проводился на приборе для вертикального электрофореза фирмы «Helikon» (Москва, Россия) в 10% ПААГ, 0,025 М трис – HCl-буфере (рН = 8,3). Альбумин и копропорфирин в наносимых на гель пробах содержались в количестве 4 мкг. Электрофорез проводился в течение 2 часов при комнатной температуре. Пластинки геля окрашивались в растворе Кумасси ярко голубом в течение четырех часов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В наших условиях эксперимента, т. е. в изотоническом веронало-мединаловом буфере и при более высоком зна-

чении рН (7,2), спектры КП, показанные на рис. 1 практически не отличаются от приведенных в работе [2]. Необходимо отметить, что пик, соответствующий мономеру (392 нм), отчетливее виден в более разбавленном растворе КП III. Введение КП в плазму крови приводило к сильной деформации пика КП (рис. 2): наблюдалось его батохромное смещение в область 360–450 нм с расширением вершины пика. Максимум, характерный для водного раствора КП, при 373 нм исчезает, а на вершине пика различались три максимума – 392, 410 и 419 нм. Этот факт следует учесть при необходимости мониторировать концентрацию фотосенсибилизатора (ФС) в крови пациентов при проведении сеансов фотодинамической терапии.

Очевидно, что изменение спектра КП при введении его в плазму крови обусловлено взаимодействием ФС с компонентами крови и/или воздействием компонентов плазмы на соотношение мономерной и олигомерных форм КП. Отсутствие пика при 373 нм (максимум димерной формы ФС) и появление выраженного максимума при 392 нм свидетельствует о сдвиге равновесия в пользу мономера. Действительно, отношение величин оптической плотности OD<sub>373/392</sub>, которое отражает соотношение олигомерной и мономерной форм КП, для водного раствора было значительно больше единицы и составляло 1,5±0,2 (n=11), а для плазмы крови оказалось меньше единицы и равнялось 0,75±0,1.

Преобладающим компонентом плазмы крови является альбумин, его концентрация составляет в среднем 700 мкМ. Исследование влияния альбумина на спектр КП показало его участие в изменении характеристик пика КП. На рис. 3 показаны спектры КП в присутствии трех концентраций альбумина: 14, 28 и 56 мкМ. Как и плазма, альбумин вызывал батохромный сдвиг пика КП в область 340–450 нм. На пике можно зарегистрировать только два максимума – 392 и 404 нм. Полной идентичности со спектром КП в плазме крови не наблюдается. Альбумин снижал коэффициент OD<sub>373/392</sub>

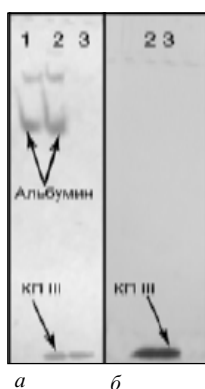


Рис. 6. Результаты электрофореза в ПААГ (неденатурирующие условия): 1 – альбумин; 2 – смесь альбумина и КП III после инкубации 30 минут; 3 – КП III: а – окрашено Кумасси ярко голубым, б – без окрашивания

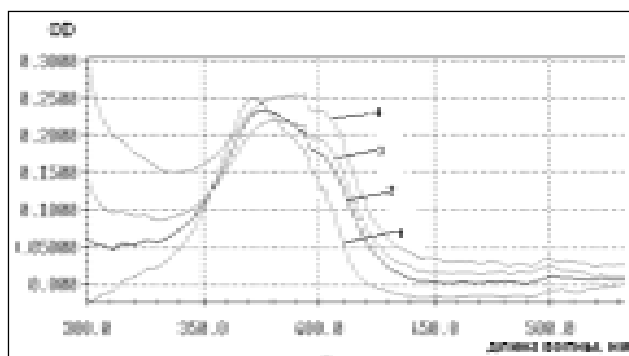


Рис. 3. Влияние альбумина на спектр поглощения КП III (результаты одного из семи экспериментов). Концентрация КП III в пробе – 5,14 нмоль/мл. Концентрация альбумина: 1 – отсутствует; 2 – 14 мкМ; 3 – 28 мкМ; 4 – 56 мкМ.

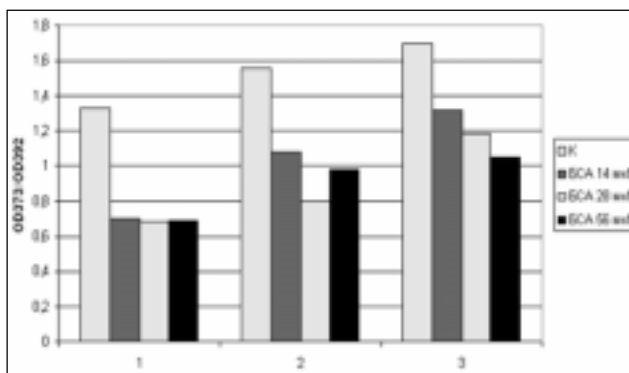


Рис. 4. Коэффициент OD<sub>373/392</sub> спектров поглощения КП III в присутствии альбумина. К (контроль) – КП без БСА, концентрация КП: 1 – 5,14 нмоль/мл; 2 – 11,02 нмоль/мл; 3 – 19,29 нмоль/мл.

Относительная величина (в % к контролю) оптической плотности при 373 и 392 нм водного раствора КП (19,29 нмоль/мл) в присутствии альбумина (средние из 7 экспериментов)

Длина волны, нм	Альбумин, мкМ		
	14	28	56
373	73±8	76±5	83±6*
392	102±7	116±9	136±9*

\* – p<0,05.

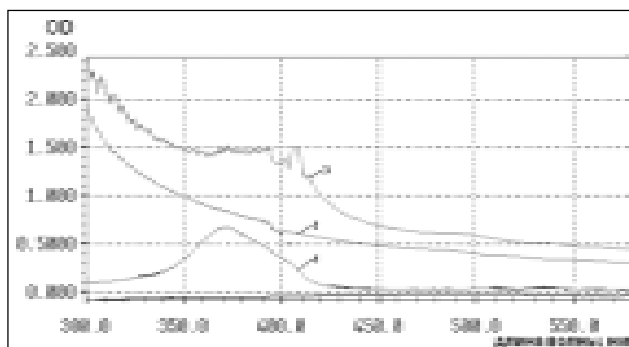


Рис. 5. Спектры поглощения: 1 – КП III (11,02 нмоль/мл); 2 – альбумина (420 мкМ); 3 – смеси КП III (11,02 нмоль/мл) и альбумина (420 мкМ)

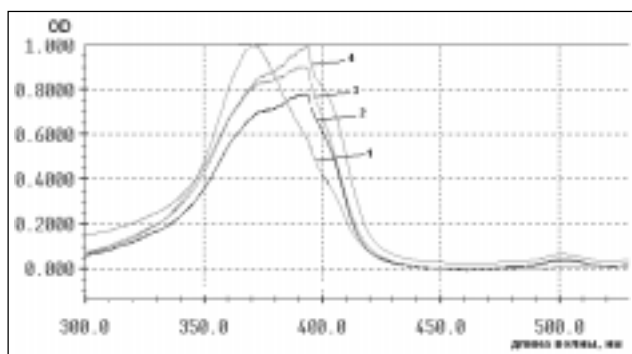


Рис. 7. Влияние аргинина на спектр поглощения КП. Концентрация КП в пробе – 19,29 нмоль/мл. Концентрация аргинина: 1 – отсутствует; 2 – 24 мМ; 3 – 12 мМ; 4 – 6 мМ

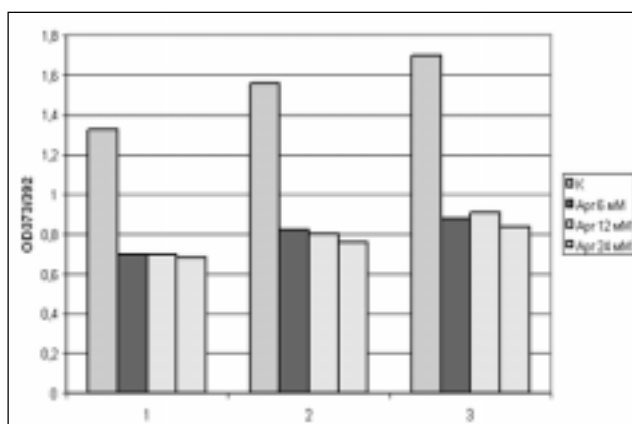


Рис. 8. Влияние L-аргинина на коэффициент OD373/392 спектра поглощения КП III. К (контроль) – КП без L-аргинина, концентрация КП: 1 – 5,14 нмоль/мл; 2 – 11,02 нмоль /мл; 3 – 19,29 нмоль /мл

(рис. 4), что указывает на увеличение содержания в среде мономерной формы КП. Из данных, представленных на рис. 4 видно, что альбумин значительно снижает коэффициент OD373/392 и степень снижения зависит как от концентрации альбумина, так и от содержания в среде КП. Чем ниже содержание КП, тем значительней сдвиг равновесия в пользу мономера КП. При минимальной из исследованных концентраций КП коэффициент снижался в два раза, независимо от концентрации альбумина.

В таблице приведены данные об изменении поглощения КП в процентах к контролю отдельно для 373 и 392 нм.

Из данных таблицы видно, что снижение коэффициента OD373/392 связано как с понижением оптической плотности при 373 нм, так и с повышением максимума 392 нм, особенно значительного при более высокой концентрации альбумина.

Определение спектра КП при концентрации альбумина, близкой физиологической – 420 мкМ, показало практическое слияние белкового пика и пика КП (рис. 5) с множеством трудно регистрируемых максимумов.

Характер спектра отличается от спектров, полученных в плазме крови. Воздействие альбумина на спектр КП может быть объяснено образованием комплексов между белком и порфирином.

Проведение электрофореза в неденатурирующих условиях смеси альбумина с КП не выявило наличия КП в полосах, относящихся к мономерному или олигомерным формам белка (рис. 6).

Другим компонентом плазмы, исследованным в качестве модификатора спектра КП, являлся L-аргинин (Арг). Концентрация Арг в плазме крови составляет 90–250 мМ. По данным литературы, L-аргинин тормозит олигомеризацию порфиринов [3].

Наши эксперименты показали, что Арг, хотя и не изменяет положение пика КП, но значительно повышал максимум при 392 нм (рис. 7). Величина коэффициента OD373/392 в присутствии Арг уменьшалась, но, в отличие от альбумина, не наблюдалось зависимости эффекта от концентрации аминокислоты (рис. 8). При всех исследованных концентрациях КП и Арг коэффициент снижался практически вдвое. Такие же результаты получены и для физиологической концентрации Арг, равной 92 мМ. Снижение пика было связано не столько с уменьшением оптической плотности при 373 нм ( $81 \pm 8\%$  от контроля,  $n=17$ ), сколько с повышением оптической плотности при 392 нм ( $159 \pm 19\%$ ,  $n=17$ ).

Воздействия Арг на спектр КП имеет однозначный характер по сравнению с эффектом альбумина. В настоящее время трудно объяснить значительное уширение пика КП в смеси с альбумином. Поскольку альбумин находится в водном растворе не только в мономерной, но и в нескольких олигомерных формах, возможно появление многих порфирин-белковых агрегатов. Отсутствие электрофоретического подтверждения связывания КП с альбумином можно объяснить слабостью связей между белком и порфирином и динамическим характером этого взаимодействия.

Исследованные компоненты плазмы объясняют изменения спектральных свойств КП III в присутствии плазмы лишь частично. Так, батохромный сдвиг главного пика порфирина может быть объяснен воздействием альбумина как фактора, смещающего равновесие в пользу мономерного КП III. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования влияния альбумина на другой порфирин, а именно, радахлорин [4].

Для полного прояснения причин обнаруженных нами изменений спектральных характеристик КП III, необходимо продолжить анализ спектров КП III в присутствии плазмы исследованных и, возможно, других компонентов.

## ВЫВОДЫ

1. Плазма крови вызывает батохромный сдвиг и деформацию спектра копропорфирина III. Максимум поглощения КП в плазме соответствует мономерной форме копропорфирина и равняется 392 нм. Поэтому для определения концентрации фотосенсибилизатора в крови пациентов следует регистрировать КП не по



известному для водной среды максимуму 373 нм, а при 392 нм.

2. Альбумин в концентрациях 14–56 мкМ вызывает батохромный сдвиг и расширение пика КП. Уменьшение отношения OD373/392 в присутствии альбумина свидетельствует об увеличении концентрации мономерной формы фотосенсибилизатора. Эффект альбумина зависит как от концентрации КП, так и от содержания белка. По данным электрофореза, прочного взаимодействия альбумина с КП не происходит.

3. L-аргинин в концентрациях 6–92 мМ не смещает, но изменяет форму пика КП. Независимо от своей концентрации, L-аргинин в два раза уменьшает коэффициент OD373/392, главным образом за счет повышения оптической плотности при 392 нм, соответствующей максимуму поглощения мономерной формы порфирина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфельд М. Л. Фотодинамическая терапия в онкологии // Практич. онкол. 2007. Т. 8. № 4. С. 204–210.
2. Bohmer R. M., Morstyn G. Uptake of hematoporphyrin derivative by normal and malignant cells: Effect of serum, pH, temperature, and cell size // Canc. Res. 1985. № 45. P. 5328–5334.
3. Braun S. B., Shillcock M. Equilibrium and kinetic studies of the aggregation of porphyrins in aqueous solution // Biochem. J. 1976. Vol. 153. P. 279–285.
4. Douillard S., Olivier D., Patrice T. In vitro and in vivo evaluation of Radachlorin for photodynamic therapy // Photochem. Photobiol. 2009. Vol. 8. № 3. P. 405–412.
5. Grossweiner L. I., Fernandez J. M., Bilgin M. D. Photosensitisation of red blood cell hemolysis by photodynamic agents // Lasers Med Sci. 1998. Vol. 13. P. 42–54.
6. O'Connor A. E., Gallaer W. M., Byrne A. T. Porphyrin and nonporphyrin photosensitizers in oncology: preclinical and clinical advances in photodynamic therapy // Photochem. Photobiol. 2009. Vol. 85. № 5. P. 1052–1073.

## РЕЗЮМЕ

Л. В. Галевская, И. Л. Соловцова, В. П. Фаенкова, М. А. Соловьева, Д. А. Овчинников

### Влияние плазмы крови на спектральные свойства копропорфирина III

Исследовано влияние цельной плазмы крови и некоторых ее компонентов на спектральные свойства копропорфирина III (КП III). Выявлены батохромный сдвиг и деформация спектра КП III в присутствии плазмы, что, вероятно, является следствием взаимодействия компонентов плазмы с молекулами КП III, а также их влияния на олигомеризацию КП III. Вызванные плазмой изменения в спектре КП III необходимо учитывать при анализе спектров плазмы крови пациентов, получающих КП при сеансах фотодинамической терапии. Компоненты плазмы альбумин и аргинин вызывали характерные изменения в спектрах КП III и способствовали образованию мономерной формы порфирина.

**Ключевые слова:** копропорфирин, спектр поглощения, альбумин, аргинин, фотосенсибилизатор, фотодинамическая терапия.

## SUMMARY

L. V. Galebskaya, I. L. Solovtsova, V. P. Faenkova, M. A. Solov'eva, D. A. Ovchinnikov

### Blood plasma modification of the coproporphyrin III spectrum

The influence of the whole blood plasma and of some its components, upon the coproporphyrin III (CPIII) spectrum was under study. A bathochromic shift and some CPIII spectrum deformation were found in the presence of plasma, presumably due to CPIII and plasma components complex formation, and plasma interference in the CPIII oligomerization. Changes in the spectrum of CPIII induced by plasma should be considered in the patient plasma analysis in the process of the photodynamic therapy with CPIII. The tested plasma components namely albumin and L-arginine induced some specific changes in the CPIII spectrum, and facilitated the transition of CPIII into its monomeric form.

**Key words:** coproporphyrin, absorption spectrum, albumin, arginine, photosensitizer, photodynamic therapy.

© Коллектив авторов, 2012 г.  
УДК 611.018.54:612.11.111

**Т. А. Богомаз, Л. Б. Пиотровский,  
М. А. Думпис, И. Г. Щербак,  
Л. В. Галевская**

## ФУЛЛЕРЕНОЛ В СИСТЕМЕ «СЫВОРОТКА КРОВИ – ЭРИТРОЦИТ»

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Бакминстер-фуллерен ( $C_{60}$ ) представляет собой сферическую молекулу-наночастицу, на основе которой синтезировано уже множество соединений. Особенно перспективными для применения в медицине и биологии являются водорастворимые производные  $C_{60}$ . К таким веществам относятся фуллеренолы, представляющие собой продукты полигидроксилирования фуллеренов –  $C_{60}(OH)_x$ . Растворимость фуллеренола  $C_{60}(OH)_{24}$  в воде достигает 44 мг/мл, ее можно повысить с помощью детергента, например, диметилсульфоксида [7]. При внутривенном введении  $C_{60}(OH)_{24}$  разносится с кровью во все органы, кроме мозга. В литературе описаны разнообразные эффекты этого препарата, а именно: антиоксидантное, цитопротекторное действие, противораковая и антимикробная активность, иммуномодулирующий эффект [4, 7].

Перспективность использования фуллеренолов в качестве медицинских препаратов требует исследования их взаимодействия с компонентами крови. Система комплемента представляет собой совокупность белков плазмы крови и биологических жидкостей, осуществляющих иммунный лизис чужеродных и собственных трансформированных клеток [1, 2]. Ранее нами было выявлено ингибирующее действие фуллеренола на гемолитическую активность комплемента человека [5]. Целью настоящей работы является выяснение вопроса о точке приложения действия фуллеренола. Торможение фуллеренолом комплементзависимого гемолиза возможно как при его взаимодействии с компонентами комплемента, так и в результате его цитопротекторного действия. Для решения этого вопроса мы исследовали зависимость ингибирующего действия фуллеренола от концентрации клеток-мишеней для действия комплемента.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полигидроксилирование фуллерена  $C_{60}$  проводили по методике [6]. Полученный препарат содержал 24–26 гидроксильных групп –  $C_{60}(OH)_{24-26}$ . Эксперименты проводили *in vitro*, используя раствор полученного препарата

$C_{60}(OH)_{24-26}$  (средняя молекулярная масса – 1145 Da) в вероналовом буфере (рН 7,2).

Источником активности комплемента являлась сыворотка крови практически здоровых доноров. В качестве инициаторов и мишеней для действия комплемента использовали эритроциты кролика. Эритроциты кролика инициируют активацию комплемента одновременно по классическому (КПК) и альтернативному (АПК) путям. Как нами было установлено ранее, фуллеренол ингибировал как АПК, так и КПК [5]. В настоящей работе было исследовано воздействие фуллеренола на активацию комплемента по АПК. Эритроциты трижды отмывали физиологическим раствором и помещали в изотонический вероналовый буфер (рН 7,2). Стандартная взвесь содержала 18 млн клеток на 1 мл буфера. В термостатированной ( $37^\circ C$ ) кювете спектрофотометра готовили инкубационную смесь, содержащую 0,1 мл сыворотки крови, 0,4 мл 10 мМ ЭГТА, 0,88 мМ раствор фуллеренола (0,02–0,1 мл) и вероналовый буфер до объема 0,7 мл. После прогревания в течение 3 минут в инкубационную смесь добавляли 0,1 мл стандартной взвеси эритроцитов кролика. Показатели активности комплемента определяли кинетическим способом, регистрируя лизис клеток по убыли оптической плотности при 800 нм [2]. Оценку влияния фуллеренола на комплемент производили, используя величину лаг- $t$ , т. е. время (в секундах) от внесения эритроцитов до начала гемолиза, который проявляется в снижении экстинкции.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средние относительные величины лаг-периода комплементзависимого лизиса эритроцитов кролика по АПК при разных количествах клеток-мишеней приведены в таблице.

Полученные результаты показывают, что  $C_{60}(OH)_{24-26}$  существенно и зависимо от концентрации удлинит лаг-период гемолиза. Это свидетельствует об угнетении системы комплемента по АПК. В течение лаг-периода происходят следующие события: сорбция антител на чужеродных эритроцитах, гидролиз внутренней тиоэфирной связи в компоненте С3, протеолитический каскад АПК, сборка и внедрение в эритроцитарную мембрану комплекса мембранной атаки. Только после этих событий наблюдается собственно лизис клетки. И данных, приведенных в таблице

Средние относительные величины лаг- $t$  (% к контролю) комплементзависимого гемолиза по АП (альтернативному пути активации комплемента) в присутствии разных концентраций фуллеренола и при различных концентрациях эритроцитов ( $n=3$ )

Количество эритроцитов (мл)	Контроль $M \pm m$ (с)	Средняя относительная величина ( $M \pm m$ ) лаг- $t$ при различных концентрациях фуллеренола (мкМ)		
		22	44	66
0,02	102±14	135±33	363±135	457±21
0,04	98±11	129±31	326±92	475±156
0,06	95±15	159±49	338±77	794±498
0,08	113±23	111±17	362±205	583±376
0,10	117±29	136±12	517±95	541±23

видно, что абсолютные величины лаг- $t$  по АПК не зависят от концентрации эритроцитов. Ингибирующее действие фуллеренола также не изменялось при повышении количества эритроцитов в инкубационной смеси. Из получен-

ных результатов можно сделать вывод о том, что фуллерен-нол в системе «сыворотка крови – эритроцит» проявляет свое защитное действие от активированного компонента не на мембране эритроцитов, а в жидкой фазе.

© Коллектив авторов, 2012 г.  
УДК 612.014:577.7

**И. Л. Соловцова, Е. А. Воробьев,  
И. А. Курпас, М. А. Соловьева**

## **УЧАСТИЕ НЕКОТОРЫХ АПОПТОТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РАДАХЛОРИН-ИНИЦИИРОВАННОМ ФОТОГЕМОЛИЗЕ**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

### **ВВЕДЕНИЕ**

Фотодинамическое воздействие на эритроцит исходно связывают с генерацией синглетного кислорода, который в силу высокой химической активности участвует в цепных свободно-радикальных реакциях, окисляя аминокислоты в белках, вызывая перекисное окисление липидов и т. д. Установлено, что мембранные эффекты при фотодинамическом воздействии более выражены, чем цитозольные.

Несмотря на отсутствие у эритроцитов ядра и митохондрий, существует мнение, что при окислительном стрессе гибель клеток происходит с участием механизмов типичных для апоптоза, а именно – происходит сжатие клеток, «вспучивание» мембраны, нарушение фосфатидилсериновой асимметрии мембран. Апоптогическое уменьшение объема эритроцитов является следствием повышения внутриклеточной концентрации ионов кальция, последующей активацией  $Ca^{2+}$ -зависимых калиевых каналов, приводящей к выходу из клеток катионов калия и анионов хлора совместно с водой.

**Целью** данной работы являлось оценить роль апоптогических механизмов в фотоиндуцированном гемолизе.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В работе использовалась плазма крови здоровых доноров в возрасте 18–25 лет. Забор крови производился из локтевой вены в изотонический раствор цитрата натрия. Цитратную кровь центрифугировали в течение 20 минут при 3000 об./мин, плазму отделяли декантацией.

Осажденные эритроциты выдерживали в реактиве Олсвера при 4 °С в течение суток с целью их стабилизации.

Перед экспериментом эритроциты трижды отмывали физиологическим раствором, готовили стандартную

взвесь, оптическая плотность (при 800 нм) которой после разведения в 8 раз равнялась  $0,560 \pm 0,020$ . Эта величина находится в диапазоне линейной зависимости между оптической плотностью и концентрацией эритроцитов и соответствует  $12,0 \pm 0,4$  млн клеток/мл.

В работе использовался фотосенсибилизатор радахлорин (РХ) производства фирмы ООО «РАДА-ФАРМА».

Регистрацию фотолизиса сенсibilизированных РХ эритроцитов проводили следующим образом. Стандартную взвесь эритроцитов, объемом 0,1 мл, доводили до объема 0,8 мл буферным раствором, содержащим РХ. Инкубационную смесь подвергали негемолизирующему облучению красным светодиодом с длиной волны 658 нм (мощность на выходе – 12 мВт). Динамику лизиса эритроцитов регистрировали с помощью спектрофотометра при 800 нм с автоматической пятисекундной регистрацией светорассеяния в прямом потоке. Показателем скорости гемолиза являлась величина  $1/T_{50}$ , где  $T_{50}$  – время, необходимое для лизиса половины эритроцитов в инкубационной смеси. Для изучения влияния на фотогемолиз различных факторов в стандартную взвесь эритроцитов добавляли следующие препараты: избирательный хелатор ионов кальция ЭГТА (*Sigma*) (10 мМ), 10%-й раствор  $CaCl_2$ , малоспецифический блокатор  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа Дилтиазем («Ланнахер», Австрия) в сублитической концентрации 0,625 мг/мл.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Этап облучения взвеси эритроцитов в присутствии РХ, предшествующий гемолизу, как было подтверждено микроскопическими исследованиями, всегда приводил к изменению морфологии клеток и превращению их в эхиноциты. Время, необходимое для этих изменений, зависило от дозы облучения и было индивидуально для эритроцитов разных доноров. Далее происходила агрегация клеток, вследствие чего оптическая плотность инкубационной смеси повышалась на 0,05–0,08 единицы.

Подобные превращения эритроцитов, по литературным данным, происходят под действием кальциевых ионофоров, при помещении клеток в гипертоническую среду, после двухсуточного глюкозного голодания. Однако во всех перечисленных случаях это требовало гораздо большего времени, чем под воздействием светового луча в присутствии фотосенсибилизатора. Очевидно, сказывалась огромная реакционная способность образующихся активных форм кислорода и высокая скорость свободнорадикальных процессов. Особенно чувствительна к по-

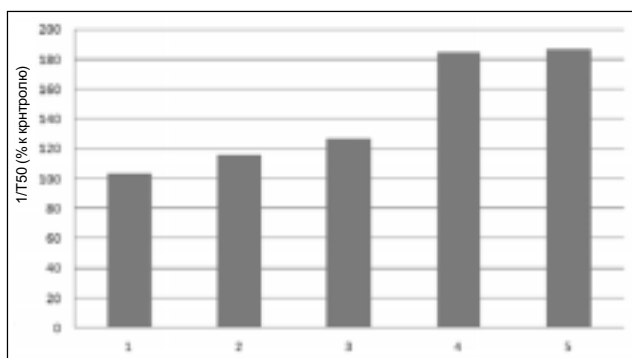


Рис. 1. Влияние  $\text{Ca}^{2+}$  на относительные значения  $1/G50$  РХ-иницированного фотогемолиза (658 нм, 1,2 Дж/см<sup>2</sup>, 6,25 мкг/мл РХ). Концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в инкубационной среде превышает физиологическую: 1 – 2 раза; 2 – 5 раз; 3 – 10 раз; 4 – 50 раз; 5 – 100 раз

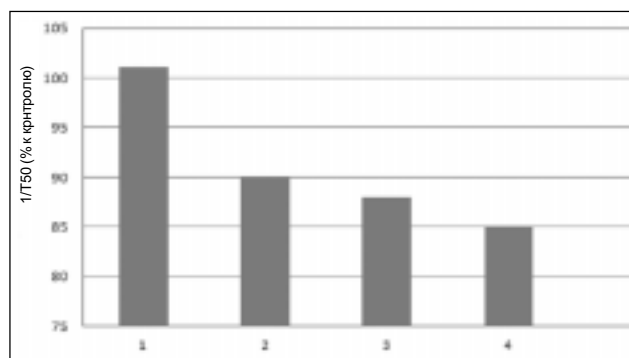


Рис. 2. Влияние дилтиазема на относительные значения  $1/G50$  РХ-иницированного фотогемолиза (658 нм, 1,2 Дж/см<sup>2</sup>, 6,25 мкг/мл РХ) в зависимости от времени предварительной инкубации эритроцитов с препаратом. Время инкубации: 1 – 0 мин; 2 – 60 мин; 3 – 90 мин; 4 – 120 мин

ражению свободными радикалами  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза, при этом происходит окисление SH-групп, входящих в активной центр фермента и изменение конформации белка при контакте с мембранными липидами, подвергшимися перекисному окислению. Поврежденная АТФ-аза не только перестает откачивать ионы кальция, но и превращается в канал для  $\text{Ca}^{2+}$ , позволяя ему входить в цитоплазму. Повышение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , последующая активация  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых калиевых каналов, выход  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и воды приводит к апоптотическому уменьшению объема клетки, превращению их в эхиноциты, что делает лизис клетки неизбежным.

По нашим данным добавление в инкубационную среду ЭГТА (10 мМ), не оказывало существенного влияния на скорость индуцированного гемолиза. Однако предварительной инкубации эритроцитарной взвеси с раствором ЭГТА в течение 30 минут уже было достаточно для существенного замедления процесса (на 40–60 %). Это указывает на важность примембранной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в изменении деформационных характеристик мембраны и последующего гемолиза.

Ионы кальция при концентрациях в 100, 50, 10, 5 и 2 раза превышающих физиологическую норму ускоряли гемолиз на 87, 85, 27, 16 и 3 % соответственно (рис. 1). Предварительная инкубация (0,5–1,5 часа) эритроцитов в среде с концентрацией  $\text{Ca}^{2+}$ , в 10 и 5 раз превышающей физиологическую, также приводила к ускорению гемолиза, но степень ускорения была достоверно ниже, чем без инкубации. Степень ускорения фотогемолиза зависела от концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , но не зависела от времени инкубации. Ингибитор кальциевых каналов дилтиазем оказывал ингибирующее действие на фотогемолиз, но лишь после инкубации с ним в течение часа (рис. 2).

## ВЫВОДЫ

Факторы, вовлеченные в механизмы эриптоза, а именно –  $\text{Ca}^{2+}$  и кальциевые каналы, оказывают существенное влияние на фотоиндуцированный лизис эритроцитов. Ингибирование гемолиза под действием ЭГТА и ингибитора кальциевых каналов, а также его ускорение при повышении концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  свидетельствуют о потенцировании эриптозом процесса фотогемолиза.

© Коллектив авторов, 2012 г.  
УДК 611.018.54:546.131

**В. П. Фаенкова, И. Л. Соловцова,  
Е. А. Воробьев, А. Д. Денисенко,  
Л. В. Галевская**

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ТРАНСПОРТА РАДАХЛОРИНА ПЛАЗМОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Препарат радахлорин (ООО «РАДАФАРМА») является мощным фотосенсибилизатором и находит все большее применение в фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных новообразований и других патологических состояний человека. Преобладающим компонентом препарата является растительный тетрапиррол хлорин е.

Для проведения процедуры ФДТ препарат вводят в кровь, после чего он разносится по всему организму и поглощается различными тканями. От взаимодействий фотосенсибилизатора с компонентами крови зависит его распределение в организме и, следовательно, эффективность ФДТ. Целью настоящей работы явилось выявление транспортных форм препарата среди белков плазмы крови человека.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлась цитратная плазма, сыворотка крови здоровых доноров и очищенные плазменные белки: липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины низкой плотности (ЛНП), окисленные ЛНП (ЛНП<sub>ох</sub>) и липопротеины высокой плотности (ЛВП). Связывание радахлорина с плазмой крови или ее компонентами исследовали методом электрофореза (ЭФ) в полиакриламидном геле (ПААГ). Электрофорез проводился на приборе для вертикального электрофореза фирмы «Helikon» (Москва, РФ) в 10% ПААГ в 0,025 М трис – HCl-буфере, pH 8,6 и 7,4. Раствор радахлорина (10 мкл) смешивали с пробой компонента крови и доводили объем до 100 мкл растворителем для проб. Смесь инкубировали 15 минут при 4°C в темноте. В гель наносилась проба 10 мкл, электрофорез проводился в течение 6 часов при температуре 4°C. Часть пластин геля окрашивались на белок в красителе Кумасси бриллиантовом в течение 4 часов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Радахлорин выявляется в геле для электрофореза благодаря своей окраске и по яркой флуоресценции при ультрафиолетовом облучении пластин.

Проба радахлорина, содержащая 4,4 мкг препарата, давала по одной полосе при pH 7,4 ( $Rf=0,064$ ) и 8,6 ( $Rf=0,63$ ). Так как радахлорин был добавлен к компонентам крови в значительном избытке, свободный препарат с характерными величинами  $Rf$  выявлялся во всех дорожках. В присутствии компонентов крови появлялись новые полосы уже связанного препарата. В таблице приведены величины  $Rf$  свободного и связанного радахлорина. Все

Влияние компонентов крови на относительную подвижность при электрофорезе в 10 % ПААГ, pH 8,6

Компонент крови	$Rf$ радахлорина
	0,63
ЛОНП	Старт 0,63
ЛНП	0,35 0,63
ЛНП <sub>ох</sub>	0,35 0,63
ЛВП	0,16 0,63
Плазма крови	0,35 0,63
Сыворотка крови	0,35 0,63

исследованные компоненты крови связывали только часть препарата. В гелях, окрашенных на белок, положение связанного радахлорина совпадало с полосами белка. В сыворотке и плазме крови связанный радахлорин давал четкую полосу с  $Rf=0,35$ , что совпадало с  $Rf$  липопротеинов низкой плотности (как интактных, так и окисленных). При pH 7,4 электрофоретическая подвижность радахлорина и белков была снижена, но связывание препарата со всеми фракциями липопротеинов и соответствие величины его относительной подвижности полосам белка не отличались от результатов, полученных в более щелочной среде. Результаты исследования показали, что все фракции липопротеинов обладают способностью к связыванию радахлорина. В плазме и сыворотке крови основным переносчиком (из числа липопротеинов) являются липопротеины низкой плотности. Поскольку опухолевые клетки экспрессируют повышенные количества рецепторов к ЛНП, можно предположить, что накопление в них радахлорина осуществляется при посредничестве ЛНП.

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Вторая часть данного выпуска журнала посвящена актуальным вопросам теории и практики судебной медицины. Подготовка этого издания связана со 110-летием кафедры судебной медицины и правоведения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. На протяжении более полувека кафедра сохраняет лидирующие позиции в исследованиях, посвященных актуальным проблемам судебно-медицинской токсикологии. На основании исследований, выполненных сотрудниками кафедры, разработаны методы диагностики ряда острых отравлений, общие схемы и частные методики определения токсичных веществ в биологическом материале.

Наибольшее внимание стало уделяться одному из сложнейших и наименее разработанных вопросов – проблеме диагностики комбинированных отравлений. В рамках научных исследований разрабатываются способы диагностики экзогенных интоксикаций, основанные на использовании современных химико-токсикологических, морфологических и иммуногистохимических методов.

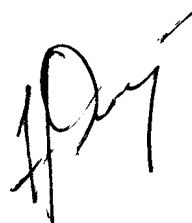
Успех научных исследований в значительной мере определяется сочетанием использования научного потенциала кафедры и современной приборной базы Бюро судебно-медицинской экспертизы Ленинградской области, являющегося ведущим судебно-медицинским экспертным учреждением Северо-Запада России.

Плодотворное сотрудничество кафедры и бюро продолжается на протяжении многих десятилетий. Результатом этого сотрудничества являются совместные научные исследования, комиссионные судебно-медицинские экспертизы, научные и научно-практические конференции молодых и опытных специалистов, подготовка экспертных кадров для бюро судебно-медицинской экспертизы и педагогических кадров для кафедры, привлечение к преподаванию судебной медицины в СПбГМУ работников бюро и многое другое.

Кафедра судебной медицины и правоведения в сотрудничестве с Бюро судебно-медицинской экспертизы Ленинградской области и другими бюро Северо-Запада России также принимает участие в разработке методов контроля качества деятельности практических судебно-медицинских подразделений и врачей судебно-медицинских экспертов.

Поэтому неудивительно, что, наряду с работами сотрудников кафедры, в журнал включены статьи судебно-медицинских экспертов, работающих в Бюро судебно-медицинской экспертизы Ленинградской области и других экспертных учреждениях Северо-Запада России.

Главный редактор журнала,  
президент СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
академик РАМН, профессор



*Н. А. Яццкий*

© О. Д. Ягмуров, 2012 г.  
УДК 340.6:378.961(470.23-2)

**О. Д. Ягмуров**

## 110 ЛЕТ КАФЕДРЕ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ И ПРАВОВЕДЕНИЯ СПБГМУ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА

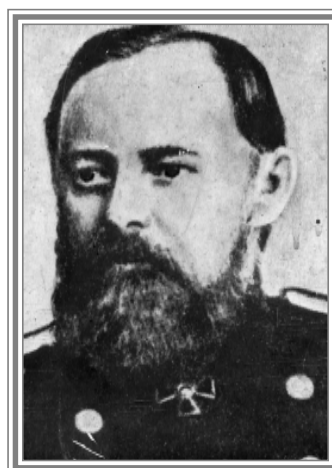
Кафедра судебной медицины и правоведения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Кафедра судебной медицины была организована в Женском медицинском институте в 1901 г. С момента своего возникновения и до 1930 г. кафедра находилась в анатомическом здании института, занимая три комнаты, из них две – для практических занятий, одна – кабинет профессора. Основателем и первым профессором кафедры был Николай Петрович Ивановский (1843–1910) (ил. 1), оригинальные научные труды которого были актуальными для теории и практики судебной медицины того времени. Первыми преподавателями на кафедре судебной медицины были Василий Андреевич Таранухин (прозектор) и Анна Михайловна Смыслова (помощник прозектора). В этот период на кафедре была защищена докторская диссертация М. М. Солунсковой на тему «К вопросу об отличии прижизненных повреждений от посмертных. Изменения в лимфатических узлах при травматических повреждениях». М. М. Солуновская стала первой женщиной в России, получившей степень доктора медицины.

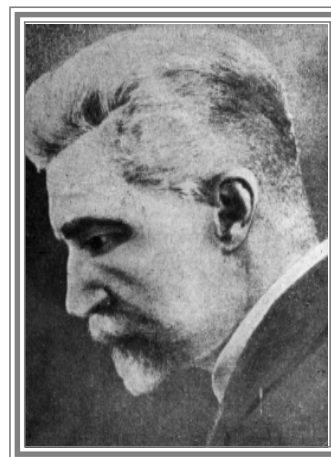
В 1921 г. заведующим кафедрой был избран Федор Яковлевич Чистович (1870–1942) (ил. 2–4), до этого на протяжении 13 лет заведовавший кафедрой патологической анатомии медицинского факультета Казанского университета. Федор Яковлевич возглавлял кафедру до 1932 г.

О Ф. Я. Чистовиче стоит рассказать подробнее. Выдающееся открытие Ф. Я. Чистовичем специфических преципитинов в 1899 г. выдвинуло его имя в ряд имен крупнейших ученых. В 1901 г. Пауль Уленгут на основе реакции преципитации разработал важный судебно-медицинский метод биологической дифференциации белков для определения различных видов крови, в настоящее время известный как реакция Чистовича–Уленгута. Широкую известность получили труды Ф. Я. Чистовича, посвященные актуальным вопросам патологической анатомии, особенно туберкулеза. С 1922 по 1925 г. профессор Чистович возглавлял 1-й Ленинградский медицинский институт.

В 1925 г. Ф. Я. Чистович организовал Научное общество судебных меди-



Ил. 1. Первый профессор кафедры Николай Петрович Ивановский



Ил. 2. Профессор Федор Яковлевич Чистович



Ил. 3. Ф. Я. Чистович (второй слева) играет в городки с И. П. Павловым



Ил. 4. Ф. Я. Чистович принимает экзамены в помещении кафедры. 1924 г.

ков Ленинграда и был его первым председателем. Он участвовал также в работе Ленинградской судебно-медицинской экспертизы. Почти все экспертизы по врачебным и сложным делам с 1924 по 1940 гг. проходили с его участием. Во время Великой Отечественной войны Ф. Я. Чистович оставался в блокированном Ленинграде до лета 1942 г., когда его, тяжело больного, вывезли в Новосибирск, где 24 ноября 1942 г. он скончался.

Как мы уже говорили, до 1930 г. кафедра размещалась в анатомическом корпусе института, занимая три комнаты. В первый период существования кафедры оборудование ее состояло из одного химического и нескольких лабораторных столов, необходимой мебели и очень малочисленной аппаратуры. Практические занятия в первые годы работы кафедры разделялись на занятия по судебно-медицинским исследованиям кровяных и семенных пятен, волос, тканей; занятия по судебной химии;

судебно-медицинские вскрытия. Остальные темы излагались в лекционном курсе.

С 1932 по 1935 гг. кафедрой заведовал профессор Валерий Алексеевич Надеждин (1888–1955) – автор 40 научных работ, среди них – «Руководство по судебной медицине, искусственным и притворным болезням», «К семиотике возрастов», «Судебная медицина для медиков и криминалистов».

В период руководства кафедрой профессора Михаила Ивановича Райского (1873–1956) (ил. 5) активизировалась научная работа. С 1935 по 1941 г. над кандидатскими диссертациями на кафедре работали Э. Г. Шварц, А. Д. Адрианов, А. Ф. Тайков, П. В. Григорьева, Р. Ф. Дынина (ил. 6).

М. И. Райский – автор фундаментального учебника по судебной медицине, выдержавшего более 10 изданий, 100 научных работ, среди которых большое количество посвящено вопросам получения преципитирующих сывороток, скоропостижной смерти, токсикологии, социально-трудовой экспертизе, оценке степени тяжести телесных повреждений. М. И. Райским было установлено, что преципитины наиболее высокого титра получаются при повторном введении животному чужеродного белка после того, как у него исчезали антитела. Это явление впоследствии стало известно в иммунологии как феномен ревакцинации Райского.

Во время Великой Отечественной войны, с 1942 по 1944 гг., кафедрой руководил действительный член АМН СССР Владимир Георгиевич Гаршин (1887–1956). В годы войны В. Г. Гаршин был главным патологоанатомом Ленинграда. Академик В. Г. Гаршин известен как крупный ученый, автор работ, посвященных воспалению, аллергиям,



Ил. 5. Профессор Михаил Иванович Райский



Ил. 6. М. И. Райский среди своих учеников в 1-м ЛМИ



опухолевому росту («Аллергия: сборник работ по аллергии». Киев, 1938; «Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака». М.; Л., 1939; «Патологическая анатомия алиментарной дистрофии у взрослых» // «Алиментарная дистрофия в блокированном Ленинграде». Л., 1947; «Морфология заживления ран». М., 1951). Владимир Георгиевич вошел в историю культуры Петербурга-Ленинграда как интеллигент, коллекционер, знаток литературы и искусства. Владимир Георгиевич Гаршин, племянник писателя Всеволода Гаршина, был близким другом Анны Андреевны Ахматовой.

В 1945–1946 гг. обязанности заведующего кафедрой исполнял профессор Александр Герасимович Леонтьев (1898–1977). Из его научных работ наибольший интерес представляют «Материалы к современному состоянию вопроса по установлению спорного отцовства», «Определение личности по черепу». В 1946–1948 гг. кафедру возглавлял профессор Петр Васильевич Сиповский. Под его руководством были защищены кандидатские диссертации Р. Г. Куценко, Е. И. Травчатовой.

С 1948 по 1950 гг. кафедрой заведовал Василий Александрович Рожановский, автор ряда работ по отечественной судебной медицине и травматологии. С 1950 по 1952 гг. заведующей кафедрой была доцент Полина Васильевна Григорьева. В это время был создан музей кафедры, учебные комнаты оснащены новыми учебными пособиями.

С 1952 по 1964 гг. кафедрой заведовал Андриан Петрович Курдюмов (1898–1970). Под его руководством в этот период были защищены кандидатские диссертации И. В. Семеновым, М. В. Лисаковичем. В период с 1947 по 1966 гг. обучение студентов шло по программе, составленной в военные годы, включавшей лекционный курс и практические занятия. За этот промежуток времени на кафедре выполнено 25 научных работ, из них защищено 6 кандидатских диссертаций, опубликовано 19 статей.

В 1965 г. заведующим кафедрой был избран Яков Семенович Стусин (1919–1981) (ил. 7). Профессор Я. С. Стусин заведовал кафедрой до 1981 г. Он автор более 100 научных работ и 2 монографий. Этот период был одним из наиболее плодотворных в истории кафедры. С 1965 по 1981 гг. выполнено и защищено 26 кандидатских и 1 докторская диссертация. Коллективом кафедры было подготовлено и издано 8 сборников научных работ. Основным направлением исследований становится судебная токсикология, которое остается приоритетным до настоящего времени. В 1980 г. при активном участии сотрудников кафедры было создано первое отечественное руководство по судебно-медицинской токсикологии. Одним из редакторов этого руководства был Я. С. Стусин. В эти годы формируется коллектив кафедры, составлявший ее основу на протяжении более чем четверти века.

С 1981 по 1992 гг. кафедрой заведовал доцент Иван Васильевич Семенов (1924–1993). Особое внимание И. В. Семенов уделял улучшению педагогической работы, значительно активизировалось проведение практических занятий со студентами и врачами-интернами с использо-



Ил. 7. Профессор Яков Семенович Стусин

ванием современных достижений судебной медицины. В этот период продолжалось изучение вопросов судебно-медицинской токсикологии, в частности, при отравлениях лекарственными веществами, оксидом углерода и др. В период руководства кафедрой И. В. Семенова защитили кандидатские диссертации Г. Н. Зарафьянц, М. Н. Горская, докторскую – Р. В. Бабаханян.

С 1992 по 2009 гг. кафедрой заведовал профессор Роберт Вардгесович Бабаханян (1940–2009) (ил. 8). За этот период на кафедре защищены докторская и более 25 кандидатских диссертаций, изданы учебник по судебной медицине, ряд монографий. С начала 2000-х гг. на кафедре, помимо судебной медицины, было начато преподавание правоведения. В связи с этим в штат кафедры были включены юристы, и кафедра получило наименование «Кафедра судебной медицины и правоведения». Соединение преподавания судебной медицины и вопросов права, в том числе уголовного и медицинского, на одной кафедре



Ил. 8. Профессор Роберт Вардгесович Бабаханян



Ил. 9. Профессор  
Оразмурад Джумаевич Ягмуров

значительно улучшило восприятие студентами организационно-правовых аспектов судебных экспертиз.

Однако к середине последнего десятилетия на кафедре сложилась ситуация, при которой почти полностью прекратился приток молодых кадров. Это грозило нарушить преемственность поколений, сохранявшуюся на кафедре на протяжении века.

С 2009 г. кафедрой заведует профессор Оразмурад Джумаевич Ягмуров (ил. 9). Основным направлением научной деятельности кафедры остаются вопросы судебно-медицинской токсикологии. Наибольшее внимание стало уделяться одному из сложнейших и наименее разработанных вопросов – проблеме диагностики комбинированных отравлений. В рамках научных исследований разрабатываются способы диагностики экзогенных интоксикаций, основанные на использовании морфологических и иммуногистохимических методов. В настоящее время под руководством заведующего кафедрой выполняются 5 кандидатских диссертаций; осуществляется научное руководство докторской диссертацией.

За последние два года при участии сотрудников кафедры изданы 2 учебника по судебной медицине, монографии, более 10 журнальных статей.

Существенно укрепился состав кафедры. Сейчас на кафедре работают 3 профессора, 3 доцента, 6 ассистентов. При этом треть преподавателей моложе 30 лет. Однако несмотря на значительное омоложение коллектива, на кафедре удалось создать такое сочетание опыта старших и энергии молодых сотрудников, при котором стала возможна модернизация различных направлений деятельности подразделения.

На кафедре завершается реорганизация учебного процесса. Это связано как с включением в Болонский процесс и переходом на новый стандарт обучения, так и с практическими запросами современной судебной медицины. За последние пять-семь лет полностью обновлены нормативные документы, регулирующие производство судебно-медицинских экспертиз в России, произошли изменения в структуре насильственной смерти, приобрели актуальность ранее редко встречавшиеся токсичные вещества и даже появились и получили широкое распространение новые виды оружия.

В связи с этим за последние годы на кафедре был полностью обновлен лекционный курс, изданы методические указания по различным разделам судебной медицины, реконструирован учебный музей кафедры, разработаны методы дистанционного контроля.

Современность потребовала и значительного обновления преподаваемого на кафедре курса правоведения. Предлагаемое сочетание теоретических знаний по различным разделам права, в том числе медицинского, с решением ситуационных задач по правоприменению, направлено на формирование правосознания будущего врача.

Большое внимание уделяется и последипломному образованию. На кафедре проходят обучение врачи-интерны. Ежегодно несколько молодых врачей судебно-медицинских экспертов – выпускников интернатуры кафедры – пополняют ряды сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы в различных регионах России. Внимание, уделяемое последипломному обучению, двухэтапность обучения – «интернатура – клиническая ординатура» позволили не только удовлетворять потребности бюро судебно-медицинской экспертизы, но и обновить кадровый состав кафедры.

© Э. С. Наумов, 2012 г.  
УДК 340.6:614.256

**Э. С. Наумов**

## МЕТОД КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧЕЙ – СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТОВ

Кафедра судебной медицины и правоповедения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Обеспечение контроля качества деятельности врачей – судебно-медицинских экспертов – является актуальной проблемой для государственных судебно-медицинских экспертных учреждений (ГСМЭУ), что находит свое подтверждение в публикациях последних лет [1–5].

На снижение качества деятельности судебно-медицинских экспертов влияет недостаточный уровень подготовки, большой объем выполняемой работы, низкий уровень оснащения современным диагностическим оборудованием ГСМЭУ, несоответствующая трудозатратам финансовая мотивация персонала. Немаловажное значение играет и несовершенство действующей нормативно-правовой базы.

В современных условиях необходимо внедрять новые организационные формы контроля качества деятельности судебно-медицинских экспертов, основанные на комплексной оценке их деятельности. Представляем наш опыт по организации данной работы.

Система контроля качества деятельности врачей – судебно-медицинских экспертов введена – в государственном учреждении Республики Коми «Бюро судебно-медицинской экспертизы» в 2007 г.

Система включает в себя 3 этапа контроля:

1 этап – заведующие структурными подразделениями осуществляют проверку актов и заключений, выполненных за отчетный месяц и направляют их в организационно-методический отдел для учета и последующей передачи кураторам отделений на рецензирование;

2 этап – куратор осуществляет проверку актов и заключений, составляет рецензию и представляет ее на методический совет. Оценка качества осуществляется по следующим критериям, приведенным в табл. 1.

При наличии в одном заключении эксперта или акте исследования 2-х и более недостатков оценка проводится по наиболее существенному.

В рецензии указываются выявленные недостатки и ошибки в каждом заключении эксперта и акте исследования, правильный вариант, литературные источники, где можно получить данную информацию, и устанавливается процент снижения уровня качества. Отдельно указывается количество актов и заключений, выполненных с нарушением сроков производства;

3 этап – методический совет 1-го числа каждого месяца, который рассматривает и утверждает представленные рецензии, что фиксируется в решении методического совета.

Рецензии направляются в организационно-методический отдел для обработки и сопоставления с моделью конечных результатов. Данная методика в том или ином варианте используется в системе здравоохранения для оценки качества деятельности различных лечебно-профилактических учреждений.

Основу модели конечных результатов составляют обобщенные качественные показатели, характеризующие ту или иную деятельность за определенный промежуток времени, при этом используются две разновидности показателей: показатели результативности (ПР), которые отражают конечный результат деятельности; и показатели дефектов деятельности (ПД), которые в идеале должны быть равны нулю.

В организационно-методическом отделе на основании представленных рецензий, а также дополнительно полученных сведений (по количеству повторных экспертиз из отдела сложных экспертиз, по количеству обоснованных представлений от заместителя начальника по экспертной работе) рассчитывается коэффициент достижения результата.

Методика расчета приведена в табл. 2.

1. Показатели результативности:

1.1) уровень качества всех заключений эксперта и актов исследования за отчетный период называется уровнем качества работы эксперта –  $УКР_3$ , и рассчитывается по формуле

$$УКР_3 = \frac{УК_1 + УК_2 + \dots + УК_n}{П},$$

где  $УКР_3$  – уровень качества всех заключений эксперта и актов исследования в отчетном периоде;  $УК$  – уро-

Таблица 1

Критерии качества

№ п/п	Показатель уровня качества	25 %	50 %	75 %	100 %
1	Полнота использования методик	Недостаточная и повлияла на выводы: вывод неверный	Недостаточная и повлияла на выводы: ошибки в выводе	Недостаточная, но не повлияла на выводы	Недостатков нет
2	Полнота исследования по количеству объектов	Недостаточная и повлияла на выводы: вывод неверный	Недостаточная и повлияла на выводы: ошибки в выводе	Недостаточная, но не повлияла на выводы	Недостатков нет
3	Правильность вывода	Вывод неверный	Вывод с ошибками	Выводы с незначительными ошибками, но в целом верные	Недостатков нет
4	Полнота описания исследовательской части	Недостаточная и повлияла на выводы: вывод неверный	Недостаточная и повлияла на выводы: ошибки в выводе	Недостаточная, но не повлияла на выводы	Недостатков нет

Таблица 2

Модель конечных результатов						
№ п/п	Показатель	Единица измерения	Норматив (N)	Оценка в баллах		
				норматива (No)	отклонения	
					знак	коэффициент (Ko)
1. Показатели результативности						
1.1	Уровень качества	% к стандарту	100	6	+	0,2
1.2	Сроки производства экспертиз до месяца	% к общему количеству проведенных экспертиз	100	5	+	0,1
2. Показатели дефектов						
2.1	Повторные экспертизы с измененными выводами	Сл.	0	0	+	1
2.2	Обоснованные представления	Сл.	0	0	+	1

вень качества одного заключения эксперта или акта исследования; П – количество заключений эксперта или актов исследования в отчетном периоде.

Уровень качества работы эксперта (УКР<sub>3</sub>) в идеале равен 100 %, при наличии каких-либо недостатков уровень качества будет меньше 100 % (90 % и т. д.).

Оценка показателя результативности по уровню качества выполненных заключений эксперта и актов исследования в отчетном периоде:

$$ОПР_1 = No + (УКР_3 - N) \times 0,2,$$

где ОПР<sub>1</sub> – оценка показателя результативности; No – оценка норматива в баллах = 6 (табл. 2, стр. 1.1); N – норматив = 100 % (табл. 2, стр. 1.1); УКР<sub>3</sub> – всех заключений эксперта и актов исследования; 0,2 – коэффициент (табл. 2, стр. 1.1);

1.2) сроки производства экспертиз. Оценка показателя результативности сроков производства заключений эксперта и актов исследования в отчетном периоде рассчитывается по формуле

$$ОПР_2 = No + (R - N) \times 0,1,$$

где ОПР<sub>2</sub> – оценка показателя результативности по срокам производства; No – оценка норматива в баллах = 5 (табл. 2, стр. 1.2); N – норматив 100 % (табл. 2, стр. 1.2); R – результат – процентное отношение заключений эксперта и актов исследования выполненных в срок к их общему количеству; 0,1 – коэффициент (табл. 2, стр. 1.2).

2. Показатели дефектов:

2.1) оценка показателя дефектов по повторным экспертизам с измененными выводами за отчетный период рассчитывается по формуле

$$ОПД_1 = n \times 1,$$

где ОПД<sub>1</sub> – оценка показателя дефектов по повторным экспертизам; n – число повторных экспертиз с измененными выводами; 1 – коэффициент (табл. 2, стр. 2.1);

2.2) оценка показателя дефектов по обоснованным представлениям рассчитывается по формуле

$$ОПД_2 = n \times 1,$$

где ОПД<sub>2</sub> – оценка показателя дефектов по обоснованным представлениям; n – число обоснованных представлений по результатам работы; 1 – коэффициент (табл. 2, стр. 2.2).

3. Расчет коэффициента достижения результата:

$$КДР = \frac{(ОПР_1 + ОПР_2) - (ОПД_1 + ОПД_2)}{ОПЗ_1 + ОПЗ_2},$$

где КДР – коэффициент достижения результата, измеряется в баллах, максимальное значение – 1 (равно 100 %); ОПР<sub>1</sub> – оценка показателя результативности по уровню качества; ОПР<sub>2</sub> – оценка показателя результативности по срокам производства; ОПД<sub>1</sub> – оценка показателя дефектов по повторно назначенным экспертизам; ОПД<sub>2</sub> – оценка показателя дефектов по обоснованным представлениям; ОПЗ<sub>1</sub> – оценка нормативного значения показателя уровня качества = 6 (табл. 2, стр. 1.1); ОПЗ<sub>2</sub> – оценка нормативного значения показателя сроков проведения экспертиз = 5 (табл. 2, стр. 1.2).

Данный коэффициент применяется для корректировки приработка (вакантного фонда, образовавшегося из незанятых должностей) и для оценки эксперта. Если коэффициент достижения результата равен 1 (100 %), то вакантный фонд оплаты (приработок) выплачивается полностью. Если коэффициент достижения результата меньше 1, то вакантный фонд оплаты (приработок) выплачивается пропорционально коэффициенту достижения результата.

По итогу мониторинга коэффициента достижения результата в течение года нами были получены данные, позволяющие оценить качество работы каждого эксперта за год. Средний коэффициент достижения результата в пределах 95,0–99,8 % оценивался нами как хороший; в пределах 90,0–94,9 % как удовлетворительный, ниже 90 % – как неудовлетворительный.

С момента введения данной системы в 2007 г. в целом можно отметить положительную динамику в работе экспертов (табл. 3).

Средний уровень коэффициента достижения результата по учреждению составил в 2007 г. – 93,6; в 2008 г. – 94,6; в 2009 г. – 96,2; в 2010 г. – 96,6.

Таблица 3

Динамика коэффициента достижения результата в 2007–2010 гг.

Судебно-медицинские эксперты	Год			
	2007	2008	2009	2010
Эксперт 1	98,7	99,2	99,5	99,8
Эксперт 2	97,8	98,0	98,3	98,4
Эксперт 3	96,3	97,1	97,6	98,6
Эксперт 4	90,4	93,5	98,1	97,7
Эксперт 5	86,2	99,3	98,3	97,9

## ВЫВОДЫ

Обобщив результаты проводимой нами работы, можно выделить основные причины, влияющие на снижение качества деятельности врачей судебно-медицинских экспертов:

- нарушение сроков предоставления выполненного объема работы за истекший месяц для проверки;
- нарушение сроков предоставления биологического материала на дополнительные методы исследования;
- неполное описание морфологических признаков выявленных повреждений;
- неисполнение приказов и локальных нормативных актов;
- сокращение исследовательской части (неполное описание органов и систем, морфологии переломов, локализации повреждений и т. д.);
- неполный забор биологического материала на дополнительные методы исследования (медико-криминалистическое, судебно-химическое, судебно-гистологическое);
- неполное оформление направлений на дополнительные методы исследования;
- нарушение структуры судебно-медицинского диагноза;
- неверная интерпретация степени алкогольного опьянения;
- неверная квалификация степени тяжести телесных повреждений;
- отсутствие сопровождения заключений эксперта схемами и таблицами выявленных повреждений;
- неверное оформление титульного листа;

– грамматические ошибки и опечатки.

Предложенная нами система контроля качества деятельности врача – судебно-медицинского эксперта – позволяет нам объективно оценить их деятельность и, соответственно, принимать обоснованные управленческие решения организационного, методического и кадрового характера.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Заславский Г. И. и др.* Система управления качеством государственной судебно-медицинской деятельности (на модели отдела экспертизы трупов) // О проблемных вопросах организации производства судебно-медицинских экспертиз: сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф., 5–6 ноября 2009 г. / под общ. ред. проф. В. В. Колкутина; РИО ФГУ РЦСМЭ Минздравсоцразвития России. 2009. С. 24–32.
2. *Тхакахов А. А.* О качестве судебно-медицинского исследования // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы потерпевших, подозреваемых, обвиняемых и других лиц: сб. тезисов докл. Всерос. науч.-практ. конф. (г. Рязань, 15–16 марта 2007 г.). М.; Рязань, 2007. С. 187–189.
3. *Фадеев С. П., Хохлов В. В.* Перспективные направления в обеспечении эффективного управления качеством судебно-медицинской экспертизы // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. Новосибирск, 2004. Вып. 9. С. 93–96.
4. *Фадеев С. П.* Пути обеспечения качества судебно-медицинской экспертизы / С. П. Фадеев, В. В. Хохлов // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. Новосибирск, 2004. Вып. 9. С. 96–100.
5. *Хохлов В. В., Фадеев С. П.* Анализ эффективности качества судебно-медицинских экспертиз // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. Новосибирск, 2004. Вып. 9. С. 100–103.

© О. Е. Амелехина, П. Н. Рязанов, 2012 г.  
УДК 340.6:61.008.0

**О. Е. Амелехина, П. Н. Рязанов**

## ОРГАНИЗАЦИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ С МЕДИЦИНСКИМИ УЧРЕЖДЕНИЯМИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДОРОВЬЕ»

Кафедра судебной медицины и правоповедения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Основной целью приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения (далее – проекта «Здоровье») является улучшение качества и доступно-

сти медицинской помощи населению. Основными критериями оценки результативности этого проекта являются демографические показатели и показатели смертности от предотвратимых причин. Нами разработаны основные пути взаимодействия судебно-медицинской службы с медицинскими учреждениями для решения поставленных задач.

На судебно-медицинскую службу как составную часть здравоохранения возложена обязанность выявления дефектов оказания медицинской помощи (ДОМП). В рамках проводимой работы основное внимание было уделено направлениям, определенным приоритетным национальным проектом: сердечно-сосудистые заболевания, социально значимые заболевания (туберкулез, онкологические), дорожно-транспортный травматизм.

Показатели смертности при этих нозологиях в течение 2006–2010 гг. всесторонне проанализированы с привлечением ведущих клиницистов города и области.

Оценивались как догоспитальный, так и госпитальный этапы. Выявленные дефекты анализировались по систе-

Дефекты оказания медицинской помощи	
Дефект	Характеристика
Организации медицинской помощи	Нарушение преемственности в лечении; отказ или поздняя госпитализация; нарушение показаний и правил транспортировки; ошибочное врачебно-экспертное решение; нарушение показаний и правил транспортировки; ошибочное врачебно-экспертное решение; другие дефекты лечения; другие дефекты организации
Диагностики	Поздняя диагностика; неправильная формулировка диагнозов (построение); не распознано основное заболевание или повреждение, приведшее к смерти; не распознано осложнение, приведшее к смерти; не распознаны другие осложнения или сопутствующие заболевания; другие диагностические дефекты
Лечения	Позднее начало патогенетической терапии; позднее оперативное вмешательство; дефекты назначения и выполнения хирургических операций; дефекты назначения и проведения медицинских процедур; дефекты назначения и проведения лекарственной терапии

ме наиболее полной классификации, предложенной В. Л. Поповым (2002) (таблица).

В обязательном порядке учитывались объективные (тяжесть состояния больного, кратковременность пребывания в стационаре, позднее обращение за медицинской помощью, отсутствие условий диагностики и лечения и т. п.) и субъективные причины (невнимательное отношение к больному, недостаточная квалификация врачей, неполный объективный осмотр и т. п.) возникновения дефектов оказания медицинской помощи.

Проведенный нами анализ показал, что представление в органы управления здравоохранением разрозненных данных о выявленных ДОМП недостаточно эффективно. Отмечалась повторяемость одних и тех же недостатков, не принимались меры по их устранению.

Поэтому нами была предложена система формирования банка данных ДОМП. Для этого выявляемые дефекты систематизировались в специально разработанных таблицах. В результате по каждому лечебно-профилактическому учреждению района области накапливалась информация, отражающая обнаруженные на секционном судебно-медицинском материале ДОМП при различных нозологиях. Также исследовались данные комиссионных судебно-медицинских экспертиз по делам о правонарушениях медицинских работников и материалы проведенных комиссий по изучению летальных исходов и лечебно-контрольные комиссии. При этом изучено 62 647 актов судебно-медицинских исследований трупов, 6548 амбулаторных карт умерших скоропостижно, проведено 987 лечебно-контрольных комиссий и комиссий по изучению летальных исходов, 267 комиссионных экспертиз о правонарушениях медицинских работников, 207 рецензий карт больных, умерших стационарно. Даже первичная обработка этого банка данных позволила выявить преимущественные ДОМП для конкретных лечебно-профилактических учреждений. Доля случаев с обнаруженными ДОМП по отдельным направлениям колебалась. Ведущими по

области оказались различного рода дефекты организации медицинской помощи.

С нашим участием Комитетом по здравоохранению была разработана система управленческих решений, которая широко использует результаты проведенного анализа:

- подготовка аналитических справок для губернатора и глав администраций с рассмотрением представленного материала на заседаниях Правительства области, областных и муниципальных комиссий по анализу смертности;

- подготовка справок для коллегий и секторальных совещаний Комитета по здравоохранению (в том числе посвя-

щенные национальному проекту «Здоровье», дорожно-транспортному травматизму, онкологическим заболеваниями, туберкулезу);

- организация и участие в областных научно-практических конференциях, посвященных профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, транспортного травматизма, заболеваемости туберкулезом и т. д.

Эффективное расходование финансовых средств, поступивших по направлениям проекта «Здоровье», а также работа по выявлению, учету, анализу дефектов оказания медицинской помощи, в том числе на судебно-медицинском материале, и принятию эффективных управленческих решений позволила достичь в Ленинградской области положительных результатов.

Произошло существенное снижение смертности от внешних причин, в том числе от транспортных травм и от болезней системы кровообращения.

За последние 10 лет, несмотря на рост числа дорожно-транспортных происшествий, наблюдается снижение показателя смертности: в 2009 г. он уменьшился на 15,3% и составлял 35,7 на 100 тыс. населения, в 2010 г. – на 2,6% и составил 34,8 на 100 тыс. населения.

Показатель заболеваемости туберкулезом в Ленинградской области снизился за последние 5 лет на 9,0% и составил 72,5 на 100 тыс. населения в 2010 г. (2008 г. – 79,7 на 100 тыс. населения), та же тенденция сохранялась и в 2011 г. Показатель смертности от туберкулеза снизился за 5 лет практически вдвое и составил в 2010 г. – 16,0 на 100 тыс. населения (2005 г. – 31,5 на 100 тыс. населения).

Показатель смертности от онкологических заболеваний с 2005 г. уменьшился на 12,8% по сравнению с 2009 г. В 2010 г. отмечался рост показателя смертности на 3,1%, в 2011 г. он не изменился.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности проведенной работы и, по оценке Комитета по здравоохранению, здесь несомненна роль судебно-медицинской службы.

© В. Л. Попов, В. М. Караваев, 2012 г.  
УДК 616-001-053.32-036.88

**В. Л. Попов, В. М. Караваев**

## **ВЛИЯНИЕ ОБСТОЯТЕЛЬСТВ ПОЛУЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ НА ХАРАКТЕР СМЕРТЕЛЬНОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ**

Кафедра судебной медицины и правоповедения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Санкт-Петербургская государственная медицинская педиатрическая академия

### **ВВЕДЕНИЕ**

Отмечаемый в последние десятилетия стремительный рост случаев сочетанной травмы у детей [1, 11, 22, 26] обусловлен значительным увеличением количества повреждений, получаемых детьми при дорожно-транспортных происшествиях и падении с высоты [9, 18, 26, 28]; на данные обстоятельства приходится до 89,5–97% случаев сочетанной травмы [7, 19]. При этом в последние годы во всех странах мира особенно значительно возрастает количество транспортной травмы [2, 5, 15, 16, 20, 25], доля которой среди погибших детей может достигать 72,5–77,8% [21, 27]. Согласно данным доклада ВОЗ (2008) [30], в мире смертность детей от транспортной травмы составляет в среднем 10,7 на 100 000 детского населения с колебаниями от 7,4 (Юго-Восточная Азия) до 19,9 (Африка). Анализ причин смерти детей в США за 2000–2005 гг. показал, что смертность от транспортной травмы составляет 9,8 на 100 000 детей [29]. В РФ за период 2000–2008 гг., при снижении общей смертности детей, доля смерти от дорожно-транспортных происшествий увеличилась [6]. В структуре смертельной механической травмы детей в России случаи транспортной травмы составляют 56,1%, падение с высоты – 12,8% [8].

При всей актуальности проблемы смертельной сочетанной травмы особенности ее у детей при основных видах травматизма в судебно-медицинском плане остаются практически не исследованными.

**Цель исследования:** изучить структуру и совокупность повреждений у детей при смертельной сочетанной травме в случаях дорожно-транспортных происшествий и падения с высоты.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Материалом изучения явились результаты собственных судебно-медицинских исследований трупов детей (108 наблюдение) и акты вскрытий детей из архива СПб ГУЗ БСМЭ за 5 лет (176 случаев). Погибшие дети были в возрасте от новорожденности до 18 лет. Повреждения были получены пострадавшими в результате падения с высоты (144 наблюдения, средний возраст – 11,6±5,6 года), удара автомобилем (83 наблюдения, средний возраст – 10,8±3,9 года), переезда колесами автомобиля (31 наблюдение, средний

возраст – 9,7±3,2 года), травмы в салоне автомобиля (26 наблюдение, средний возраст – 8,9±6,2 года). Смерть потерпевших наступила на месте происшествия или, в единичных случаях, в ближайшие часы после травмы.

При оценке частоты повреждений тех или иных частей тела и количества поврежденных областей исходили из определения сочетанной травмы: «одновременное механическое повреждение двух и более из 7-и областей тела, вне зависимости от тяжести отдельных повреждений» [4, 12, 14, 17, 18]. В работе мы учитывали любые повреждения, включая раны, ссадины и кровоподтеки. Такой подход может представляться несколько формальным, однако позволяет унифицировать количественную оценку травмы, исключает элементы субъективизма. Для совокупной оценки сочетанной травмы рассчитывали объем повреждений – количество повреждений в процентах к максимально возможному их количеству по условному перечню.

Для суждения о тяжести травмы применены шкалы ВПХ-П(МТ) [3, 10] и PTS [24]. Выбор этих шкал обусловлен тем, что в них, в отличие от большинства применяемых в клинике, при оценке тяжести повреждений упор сделан на морфологические проявления травмы. Вместе с тем, и эти шкалы были разработаны на клиническом материале, поэтому применение их при оценке секционных находок возможно лишь со значительным количеством оговорок. В шкалах ВПХ-П(МТ) и PTS, в частности, отсутствует характеристика некоторых грубых повреждений, которые можно видеть на секционном столе, но не встречаются в клинической практике. С другой стороны, часть повреждений, например, сотрясение головного мозга, учитываются при оценке тяжести травмы на клиническом материале, но не могут быть диагностированы при исследовании трупа. Несмотря на высказанные замечания, для оценки морфологических находок с учетом их патогенетической значимости была проведена оценка тяжести повреждений у погибших детей по шкалам ВПХ-П(МТ) и PTS. Прецеденты применения шкал, разработанных клиницистами, при проведении судебно-медицинской экспертизы случаев смерти от сочетанной травмы, имели место [23].

Для оценки тяжести повреждений применены и «Правила и медицинские критерии определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» [13], раздел 6.1, касающийся опасных для жизни повреждений. Каждое из опасных для жизни повреждений, соответствующих одному из пунктов 6.1.1–6.1.30 «Медицинских критериев...», оценивали в один балл, баллы суммировали и рассчитывали среднее значение для группы.

При математической обработке и сравнении полученных данных был применен метод углового преобразования Фишера ( $p_{\text{ф}}$ ) и коэффициент корреляции ( $r_{\text{к}}$ ).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Данные о количестве повреждений у детей при исследуемых обстоятельствах смертельной тупой сочетанной травмы приведены в таблице.

Количество отдельных повреждений у детей

Локализация повреждений	Падение с высоты		Удар автомобилем		Переезд автомобилем		Травма в салоне	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Травма головы	137	95,1	82	98,8	29	93,5	26	100
Повреждения кожи головы *	117	81,3	82	98,8	29	93,5	25	96,2
Переломы черепа *	89	61,8	51	61,4	24	77,4	19	73,1
Повреждение головного мозга и (или) его оболочек *	125	86,8	77	92,8	25	80,6	24	92,3
Травма шеи	32	22,2	17	20,5	14	45,2	5	19,2
Повреждения кожи шеи *	15	10,4	1	1,2	10	32,3	2	7,7
Травма груди	139	96,5	71	85,5	29	93,5	18	69,2
Повреждения кожи груди *	66	45,8	39	47,0	21	67,7	7	26,9
Переломы скелета грудной клетки *	89	61,8	25	30,1	22	71,0	8	30,8
Повреждения органов грудной полости *	137	95,1	65	78,3	25	80,6	16	61,5
Травма живота	108	75,0	46	55,4	27	87,1	9	34,6
Повреждения кожи живота *	45	31,3	21	25,3	8	25,8	3	11,5
Повреждения органов живота *	104	72,4	39	47,0	24	77,4	7	26,9
Травма таза	75	52,1	42	50,6	24	77,4	6	23,1
Повреждения кожи тазовой области *	41	28,5	28	33,7	20	64,5	1	3,8
Переломы таза *	61	42,4	25	30,1	21	67,7	6	23,1
Позвоночно-спинно-мозговая травма	58	40,3	24	28,9	22	71,0	5	19,2
Повреждения позвоночника *	41	28,5	21	25,3	14	45,2	5	19,2
Повреждения спинного мозга и (или) его оболочек *	50	34,7	21	25,3	18	58,1	3	11,5
Травма конечностей	125	86,8	76	91,6	29	93,5	13	50,0
Повреждение кожи конечностей *	117	81,3	74	89,2	29	93,5	10	38,5
Переломы конечностей *	77	53,5	42	50,6	11	35,5	9	34,6

Примечание: \* – признаки, учитываемые при расчете объема повреждений.

Распределение наблюдений по количеству поврежденных областей тела при разных вариантах травмы у детей показано на рис. 1.

Из диаграммы можно видеть, что у детей при падении с высоты более чем в половине случаев наблюдали повреждения 4–5-и областей тела, при ударе автомобилем наиболее часто встречались случаи повреждения 4-х областей тела. Самыми травматичными были случаи переезда автомобилем, при этом варианте травмы у детей чаще всего были повреждены все 7 отделов тела, на поврежде-

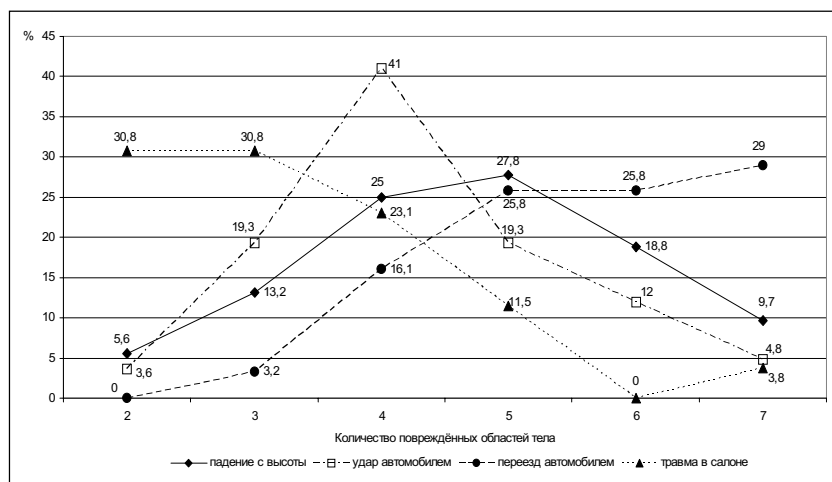


Рис. 1. Распределение наблюдений по количеству поврежденных областей тела

ния 5–7-и отделов тела пришлось 80% случаев переезда автомобилем. При травме в салоне автомобиля резко преобладали случаи повреждения 2–3-х областей тела. Среднее количество поврежденных областей составило при падении с высоты 4,7, при ударе автомобилем – 4,3, в случаях переезда автомобилем – 5,6 и при травме в салоне автомобиля – 3,2.

Оценка данных о частоте повреждений кожи отдельных областей тела у детей при разных вариантах травмы (таблица) показала, что при всех рассматриваемых вариантах травмы у детей количество наружных повреждений головы никогда не было меньше количества повреждений кожи других областей. Особенно выделялись случаи травмы в салоне, при которых на повреждения головы пришлось 52,1% всех наружных повреждений

Объем наружных повреждений (за 100% принято наличие повреждений кожи на всех областях тела) был наибольшим в случаях переезда автомобилем (62,9%), существенно ( $p_{II} < 0,001$ ) превосходя показатели при других вариантах травмы. При падении с высоты объем наружных повреждений составил 46,4%, в случаях удара автомобилем – 49,2% и 30,8% при травме в салоне автомобиля.

Оценка количества переломов отделов скелета (таблица) показала, что у детей частота переломов черепа обычно превышала показатели для других отделов, лишь в случаях падения с высоты частота переломов черепа и скелета грудной клетки оказались равными. Наиболее часто, более чем в  $\frac{3}{4}$  случаев, переломы черепа наблюдали в случаях переезда колесом автомобиля. При этом варианте травмы повреждения и других отделов скелета, за исключением конечностей, у детей встречались чаще, чем при падении с высоты, ударе автомобилем и травме в салоне автомобиля.

При оценке объема переломов (сумма по 5-и отделам скелета, за 100% принято наличие переломов всех отделов) выяснилось, что показатель составил в случаях падения с высоты 49,6%, при ударе автомобилем – 39,5%, при переезде автомобилем – 59,4% и при травме в салоне – 31,5%. Можно видеть, что объем переломов был наибольшим в случаях переезда колесом автомобиля, значительно ( $p_{II} < 0,02$  –  $p_{II} < 0,001$ ) превосходя показатели при других вариантах травмы. При оценке



объема переломов по 53 признакам различия были еще существеннее: падение с высоты – 14%, удар автомобилем – 9,0%, переезд автомобилем – 18,4% и травма в салоне автомобиля – 9,1%. Наименьший объем переломов у детей отмечен в случаях удара автомобилем и травме в его салоне, показатели в этих двух подгруппах были очень близкими.

Сравнение данных о частоте повреждений внутренних органов у детей (таблица) свидетельствует, что при всех рассматриваемых вариантах травмы чаще всего отмечали повреждения головного мозга и (или) его оболочек и органов грудной полости. Органы брюшной полости и спинной мозг у детей при падении с высоты, ударе автомобилем и травме в салоне автомобиля имели повреждения реже ( $p_{ц} < 0,005 - p_{ц} < 0,001$ ). Но при переезде автомобилем частота случаев повреждения органов брюшной полости оказалось почти равной ( $p_{ц} > 0,05$ ) количеству повреждений органов грудной полости и повреждений головного мозга. При этом же варианте травмы у детей чаще всего отмечали и повреждения спинного мозга и (или) его оболочек.

Оценка объема повреждений органов (за 100% принято повреждение органов всех 4-х полостей) показала, что у детей наиболее высокий показатель отмечен в случаях падения с высоты (72,3%) и переезда автомобилем (74,2%), значительно ( $p_{ц} < 0,005 - p_{ц} < 0,001$ ) превосходя объем повреждений органов при ударе автомобилем (60,8%) и травме в салоне автомобиля (48,1%). При увеличении количества учитываемых признаков до 43 соотношение показателей не изменилось: падение с высоты – 20,8%, удар автомобилем – 15,8%, переезд автомобилем – 24,3%, травма в салоне автомобиля – 14,0%.

Проведено сравнение объема всех повреждений по 15 (таблица) и 110 признакам, результаты показаны на рис. 2. Наибольший объем повреждений у детей отмечен в случаях переезда колесом автомобиля, существенно ( $p_{ц} < 0,001$ ) превосходя показатели при остальных рассматриваемых вариантах травмы. Второе и третье место по объему повреждений у детей занимали случаи падения с высоты и удара автомобилем. Наименьший объем повреждений у детей отмечен в случаях травмы в салоне автомобиля.

Данные о тяжести повреждений у погибших детей продемонстрированы на рис. 3.

Можно видеть, что у детей, при оценке любым из примененных методов, большей тяжестью отличались случаи переезда колесом автомобиля; второе место по тяжести повреждения занимали случаи падения с высоты.

Следует обратить внимание, что соотношение результатов количественной оценки объема повреждений при разных вариантах травмы (рис. 2) и соотношение показателей тяжести травмы (рис. 3) у детей оказалось очень схожим. Коэффициент корреляции показателей объема повреждений и тяжести травмы, рассчитанных разными способами, составил от +0,883 до +0,974 при определении объема повреждений по 15 признакам и от +0,939 до +0,997 при расчете по 110 признакам. Это позволяет говорить

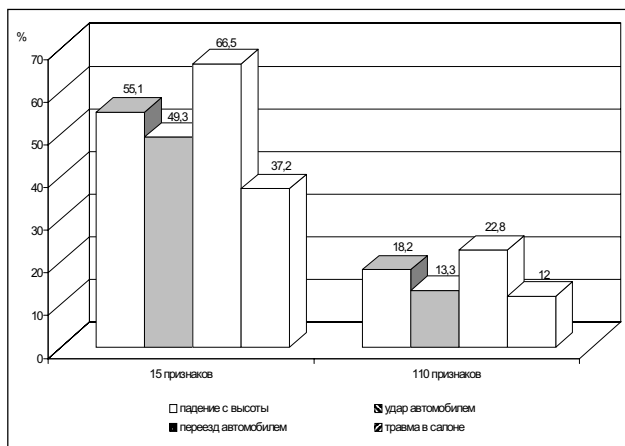


Рис. 2. Объем всех повреждений при разных вариантах травмы, расчет по 15-ти и 110-ти признакам

об эффективности метода оценки объема повреждений при анализе сочетанной травмы. Преимуществом расчета объема повреждений в процентах является то, что, в отличие от оценки в баллах, он позволяет оценивать различия между сравниваемыми группами с использованием объективных критериев, в частности, метода углового преобразования Фишера.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что для детей наиболее травматичными являются случаи переезда колесом автомобиля. При данном варианте смертельной сочетанной травмы отмечено наибольшее количество поврежденных областей тела, в большем количестве, чем при других рассмотренных вариантах травмы, наблюдали повреждения кожи, костей скелета и внутренних органов. Тенденция, определившаяся при оценке отдельных групп повреждений, подтвердилась и при сравнении их суммы. И по объему повреждений, и по тяжести травмы у детей случаи переезда колесом автомобиля значительно превосходили соответствующие

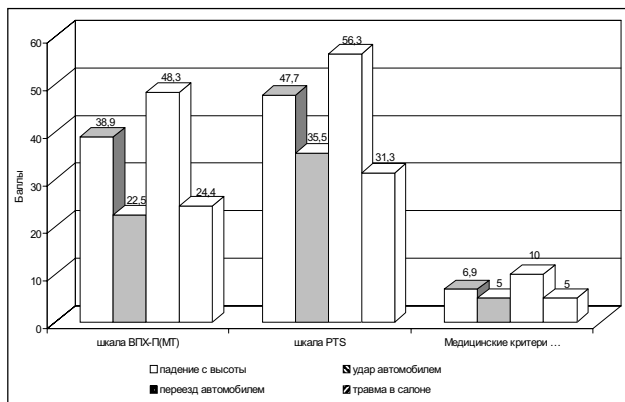


Рис. 3. Средние значения тяжести травмы при разных вариантах травмы по шкале ВПХ-П(МТ), PTS и «Медицинским критериям»

показатели при падении с высоты, ударе автомобилем и травме в его салоне. Так как в случаях переезда колесом автомобиля ведущим механизмом является сдавление, в отличие от других рассмотренных вариантов травмы, где преобладали ударные нагрузки, можно высказать предположение, что ткани детского организма менее устойчивы к сдавлению, чем к удару. Второй особенностью, определяющей объем повреждений в случаях переезда автомобилем, может быть то, что при этом варианте травмы воздействие происходит, как минимум, на две поверхности тела, в то время как при падении с высоты и травме в салоне автомобиля травмирующее действие может ограничиться одной поверхностью.

Наименьший объем повреждений у детей наблюдали при смертельной травме в салоне автомобиля. Это связано с тем, что если повреждения головы при данных обстоятельствах были отмечены в 100% случаев, то повреждения остальных областей тела встречались реже, чем при других вариантах травмы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т. М., Огрызко Е. В., Редько И. А. Травматизм в Российской Федерации в начале нового тысячелетия // Вестник травматол. и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2007. № 2. С. 59–63.
2. Гусак С. Н. и др. Особенности сочетанной травмы у детей с доминирующими черепно-мозговыми травматическими повреждениями // Науч.-мед. вестник Центрального Черноземья (ежекварт. науч.-практ. журн.). Воронеж, 2007. № 29. III квартал. С. 345.
3. Гуманенко Е. К. Сочетанные травмы с позиции объективной оценки тяжести травмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1992.
4. Ерюхин И. А. Травматическая болезнь – общепатологическая концепция или нозологическая категория? // Вести травматол. и ортопедии. 1994. № 1. С. 12–15.
5. Ефимов А. А., Рузанов И. С., Турковский В. Б. Анализ морфологических особенностей повреждений детей в салоне автомобиля при различных условиях дорожно-транспортных происшествий // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. Барнаул; Новосибирск. 2008. Вып. 14 // URL: <http://journal.forens-lit.ru/node/52>.
6. Землянова Е. В. Анализ статистики смертности детей от несчастных случаев, отравлений и травм // Социальные аспекты здоровья населения. 2009. № 4 // URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/156/30>.
7. Кешишян Р. А. и др. Анализ смертельного детского травматизма в Москве // URL: [www.infomedfarmdialog.ru/.../2006/tezis/src/20e4c269cfe1725ee00791ee456c88ca.d...](http://www.infomedfarmdialog.ru/.../2006/tezis/src/20e4c269cfe1725ee00791ee456c88ca.d...)
8. Клевно В. А. Современное состояние и проблемы судебно-медицинской экспертизы трупов // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы трупов: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. СПб., 2008. Ч. 2. С. 12–18.
9. Кузнецких Е. П., Немсадзе В. П. Множественная и сочетанная травма опорно-двигательной системы у детей. М.: Медицина, 1999. 336 с.
10. Объективная оценка тяжести травм: учеб. пособие / Е. К. Гуманенко др. СПб., 1999. 109 с.
11. Ормантаев К. С. Тяжелая черепно-мозговая травма у детей. Л.: Медицина, 1982. 286 с.
12. Плеханов А. Н. Эпидемиологические, диагностические и лечебные аспекты сочетанной травмы в современных условиях (хирургия сочетанной травмы) / А. Н. Плеханов, И. А. Номоконов, В. А. Шагдуров // Политравма. 2007. № 4. С. 69–74.
13. Правила и медицинские критерии определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека / утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 17 авг. 2007. № 522. М., 2008. 44 с.
14. Соколов В. А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 512 с.
15. Цехмистро Т. Л. и др. Анализ сочетанных травматических повреждений у детей на догоспитальном этапе // URL: <http://www/emergencymed.org/ua/index.php?option=com>
16. Цибизов А. И. Катамнез детей, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму в структуре политравмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009.
17. Яковенко И. В. Медико-социальные аспекты сочетанной черепно-мозговой травмы и пути совершенствования медицинской помощи пострадавшим (в городах с различной численностью населения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2008. 33 с.
18. Янина Н. А. Сочетанная и множественная черепно-мозговая травма у детей (клинико-статистическая характеристика и пути совершенствования медицинской помощи): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009.
19. Яхьяев Я. М. Множественная и сочетанная травма опорно-двигательного аппарата у детей: клиника, диагностика и лечение: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Махачкала, 2007.
20. Buschmann C. et al. Major trauma with multiple injuries in German children: a retrospective review // J. Pediatr. Orthop. 2008. № 28 (1). P. 1–5.
21. Gatzka C. et al. Verletzungsmuster und klinischer Verlauf polytraumatisierter Kinder im Vergleich mit Erwachsenen // Der. Unfallchirurg. 2005. Vol. 108. № 6. P. 470–480.
22. Hedstrom E. M. et al. Epidemiology of fractures in children and adolescents // Acta Orthopaedica. 2010. Vol. 81. № 1. P. 148–153.
23. Michiue T. et al. Forensic pathological evaluation of injury severity and fatal outcome in traffic accidents: five illustrative autopsy cases of clinically unexpected death // Forensic Science, Medicine, and Pathology. 2008. Vol. 4. № 3. P. 153–158.
24. Oestern H. J. et al. Die Klassifizierung der Verletzungsschwere // Hefte zur Unfallheilkunde. 1983. Bd. 156. S. 171–176.
25. Okeniyi J. A. et al. Road Traffic Injuries Among Semi-Urban African Children: Assessment Of Severity With The Pediatric Trauma Score // The Internet Journal of Third World Medicine. 2005. Vol. 2. № 2 // URL: [http://www.ispub.com/journal/the\\_internet\\_journal\\_of\\_third\\_world\\_medicine/archive/last.html](http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_third_world_medicine/archive/last.html).
26. Sarwark J. F. What's New in Pediatric Orthopaedics // The Journal of Bone and Joint Surgery (American). 2003. № 85. P. 976–981.
27. Schmitz M. et al. Die todliche Verletzung im Kindesalter. Analyse von 160 Sektionen Fatally injured children. A survey of 160 autopsies // European Journal of Trauma. 1989. Vol. 15. № 4. S. 174–179.
28. Sefrin P. et al. Praktische Versorgung von Kindern mit Schadelhirntrauma // URL: <http://www.egms.de/en/journals/gms/2004-2/000012.shtml>.
29. Source: CDC Childhood Injury Report: Patterns of Unintentional Injuries among 0–19 Year Olds in the United States, 2000–2006, CDC/NCHS, National Vital Statistics System, 2000–2005. электрон. данные, режим доступа: <http://www.cdc.gov/safefchild/Child Injury Data.htm>
30. World report on child injury prevention / eds by Margie Peden et al. World Health Organization, 2008.

## РЕЗЮМЕ

В. Л. Попов, В. М. Караваев

### Влияние обстоятельств получения повреждений на характер смертельной сочетанной травмы у детей

Работа выполнена на результатах судебно-медицинских исследований 284 трупов детей (108 собственных наблюдений и 176 архивных случаев), погибших в результате падения с высоты, удара автомобилем, переезда автомобилем и травмы в салоне автомобиля. Проведено исследование структуры травмы, частоты наружных повреждений, переломов отделов скелета и повреждений внутренних органов. Установлено, что наиболее травматичными для детей являются случаи переезда автомобилем. При этом варианте смертельной сочетанной травмы отмечено наибольшее количество повреждённых областей тела; в большем количестве, чем при других рассмотренных вариантах, наблюдали повреждения кожи, костей скелета и внутренних органов. Совокупная оценка объёма повреждений и тяжести травмы показала, что по этим показателям случаи переезда автомобилем значительно превосходят остальные рассмотренные варианты травмы. Наименьший объём повреждений при смертельной травме детей отмечен при травме в салоне автомобиля.

**Ключевые слова:** дети, смертельная травма, сочетанная травма.

### SUMMARY

*V.L. Popov, V.M. Karavaev*

#### The injury circumstances impact on the character of fatal associated trauma in children

The work is based on the results of forensic medical examinations of 284 corpses of children (108 our own observations and 176 archive cases), who died as a result of falling from a height or of fatal outcome in a traffic accident. The investigation of trauma's structure, of external injury frequency, of fractures in the skeleton parts, and internal organs injuries was carried out. The most traumatizing for children are the wheels of a car. In this variant of fatal associated trauma the quantity of injured anatomical areas is the largest – skin, skeleton and internal organ injuries were observed more often than in other cases. Complex evaluation of the damage area and of the injury severity showed that for these indicators the cases «run over by a car» considerably exceed other variants of trauma. The less extent of the damage in cases of fatal trauma of children was registered in cases of injury in the vehicle interior.

**Key words:** children, fatal trauma, associated trauma.

© В. Л. Попов, О. А. Егорова, 2012 г.  
УДК 616.716.4-001.5-06:616.71-018.46-002]:340.6

**В. Л. Попов, О. А. Егорова**

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРТНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ, ОСЛОЖНЯЮЩИХСЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Бюро судебно-медицинской экспертизы, Санкт-Петербург

### ВВЕДЕНИЕ

Определение степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, при смертельных и несмертельных повреждениях является самой частой и трудно решаемой проблемой экспертной практики. Это в полной мере применимо и к травме челюстно-лицевой области. На переломы нижней челюсти приходится от 70 до 90 % всех повреждений лицевого скелета [1, 6, 7]. Наиболее частым осложнением перелома нижней челюсти является посттравматический остеомиелит, на долю которого приходится от 10 до 30 %. Анализ литературы и многочисленные клинические и экспертные наблюдения показывают, что к факторам, способствующим развитию посттравматического остеомиелита, относятся расположение зубов с очагами хронической инфекции в щели перелома, позднее обращение больных с переломами нижней челю-

сти за специализированной помощью, а также дефекты оказания медицинской помощи на различных этапах лечения [3, 8].

В связи с выходом в свет новых «Правил» и «Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека», становится особенно актуальным освещение вопросов клинко-экспертной характеристики переломов нижней челюсти, осложнившихся посттравматическим остеомиелитом, который утяжеляет течение перелома нижней челюсти и приводит к увеличению сроков лечения, что усугубляет вред, причиненный здоровью человека.

Осложненное течение посттравматического остеомиелита с развитием гнойно-септических состояний, таких как флегмона глубоких клетчаточных пространств шеи, с вовлечением в острый воспалительный процесс клетчатки средостения представляет реальную угрозу для жизни больного, так как «вызывает расстройство жизненно важных функций организма, которые самостоятельно не компенсируются и обычно заканчиваются смертью» (п. 6.2, 6.2.7. «Медицинских критериев...») [2, 4].

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 500 больных с различными повреждениями челюстно-лицевой области, осложнившихся воспалительными процессами, из них у 240 (48 %) пострадавших отмечались переломы нижней челюсти, осложнившиеся воспалительным процессом в щели перелома и в околочелюстных тканях. У 108 (45 %) больных наблюдался острый посттравматический остеомиелит; 132 (55 %) поступили с обострением хронического остеомиелита нижней челюсти. У 204 (85 %) пострада-

давших травма квалифицирована как средней тяжести вред, причиненный здоровью человека по признаку расстройств здоровья свыше 21 дня, и у 36 (15%) – как тяжкий вред, причиненный здоровью человека, в связи с присоединившимися гнойно-септическими осложнениями в виде флегмоны глубоких клетчаточных пространств шеи, причем в 2 наблюдениях (0,83%) наступил летальный исход.

Это подтверждается нашими клинико-экспертными наблюдениями.

Больной Г., 35 лет, получил удар кулаком в область левых нижних отделов щеки. Только на 5-е сутки после травмы пациент обратился к хирургу-стоматологу в связи с болями в области 37-го, 38-го зубов. Хирург произвел экстракцию 37-го и 38-го зубов, однако состояние пострадавшего ухудшилось – увеличился отек в левой подчелюстной области, который распространился и на правые подподбородочную и подчелюстную области. На 7-е сутки после травмы в тяжелом состоянии госпитализирован в хирургическое отделение многопрофильного стационара, где диагностирован перелом левой половины нижней челюсти, осложненный флегмоной окологлоточной локализации. Проведена дезинтоксикационная терапия и пациент переведен в отделение гнойной челюстно-лицевой хирургии, где был зафиксирован выраженный отек в подчелюстных областях с обеих сторон, распространяющийся на передне-боковые поверхности шеи, подвижность отломков нижней челюсти в области левого угла. В полости рта множественные очаги хронической одонтогенной инфекции, полное разрушение коронковой части всех зубов верхней и нижней челюстей. Рентгенологически установлено оскольчатое нарушение целостности костной ткани нижней челюсти в области тела и левого угла, а также расширение тени заглоточного пространства шеи и средостения. Клинический диагноз: «Оскольчатый перелом левой половины нижней челюсти в области 38-го зуба. Острый посттравматический остеомиелит левой половины нижней челюсти. Флегмона дна полости рта, подчелюстных пространств с обеих сторон, левого крылочелюстного и окологлоточного пространств, передне-боковых поверхностей шеи с обеих сторон. Передне-задний медиастинит». Дренированы флегмоны глубоких клетчаточных пространств шеи и средостения, произведена хирургическая санация полости рта.

В связи с гипоксемией больной подключен на длительную искусственную вентиляцию легких. Несмотря на интенсивную терапию, состояние оставалось тяжелым, без тенденции к улучшению; самостоятельное дыхание не восстанавливалось. На 3-и сутки пребывания в стационаре и на 9-е после получения травмы констатирована атоническая кома вследствие гипоксической энцефалопатии. Наблюдалось гнилостное отделяемое из послеоперационных ран. На 5-е сутки пребывания в реанимации у больного развился правосторонний пневмоторакс вследствие расплавления плевры гнойным экссудатом. На 10-е сутки пребывания в стационаре и на 17-е сутки после травмы, несмотря на комплекс реанимационных мероприятий, наступила смерть. Посмертный клинический ди-

агноз: «Оскольчатый перелом левой половины нижней челюсти в области 38-го зуба, острый посттравматический остеомиелит левой половины нижней челюсти, флегмона дна полости рта, подчелюстных пространств с обеих сторон, левого крылочелюстного, окологлоточного пространств, передне-боковых поверхностей шеи с обеих сторон. Постгипоксический синдром. Правосторонний пневмоторакс, интоксикация».

При судебно-медицинском исследовании трупа обнаружен оскольчатый перелом левой половины нижней челюсти с секвестрацией отломков в области 34-го и 38-го зуба, гнойный фаринготрахеит с отеком голосовых складок, обширная флегмона передне-боковых отделов шеи с гнойными затеками, распространяющаяся по межмышечным пространствам, в заднее верхнее средостение, двусторонняя сливная бронхопневмония, а также множественные кровоизлияния в продолговатом мозге, отек в области IV желудочка головного мозга.

На основании медицинской документации и данных судебно-медицинского исследования трупа полученные повреждения судебно-медицинским экспертом, исходя из действовавших в тот период «Правил...» [5], оценены как средней тяжести вред здоровью по признаку длительности расстройства здоровья. И в этом случае была важной судебно-медицинская оценка не диагностированных вовремя гнойно-воспалительных процессов, которые привели к развитию тяжелых осложнений, реализовавшихся в смертельном исходе.

Несвоевременная диагностика оскольчатого перелома нижней челюсти привела к выбору неправильной хирургической тактики – ошибочному удалению двух зубов в проекции оскольчатого перелома а амбулаторных условиях, что привело к проникновению инфекции в щель перелома, нагноению гематомы в области перелома и глубоких структурах левой боковой части шеи и последующему развитию гнойно-септического процесса с летальным исходом. Поскольку экстракция зубов произведена только на основании жалоб больного на боль, причиной поздней диагностики следует считать неполноценное объективное обследование пациента. Следовательно, в данном случае имело место «ухудшение состояния здоровья человека, обусловленное дефектом оказания медицинской помощи», которое, согласно п. 25 «Медицинских критериев...», должно рассматриваться как причинение вреда здоровью. Таким образом, судебно-медицинский эксперт справедливо не усмотрел прямую причинную связь перелома с угрожающим жизни состоянием – тяжелым гнойно-септическим осложнением, которое было обусловлено совокупностью последовательно связанных между собой ошибочных действий стоматолога, оказывавшего первичную помощь: неправильной диагностикой, неправильным выбором хирургического пособия, недозволенными (амбулаторными) условиями проведения хирургической операции. Последствия этих действий привели к развитию угрожающего жизни состояния и по этому признаку должны быть оценены как тяжкий вред здоровью.

Больной 3., 37 лет, поступил в стационар гнойной челюстно-лицевой хирургии на 4-е сутки после падения на улице. Впервые пострадавший обратился к стоматологу на 3-и сутки после травмы в поликлинику с жалобами на умеренные боли в области нижних отделов правой щеки. Диагностирован перелом нижней челюсти в области правого угла. Госпитализирован в стационар челюстно-лицевой хирургии, где диагностирован острый посттравматический остеомиелит, осложнившийся флегмоной правого подчелюстного пространства. Произведено двучелюстное шинирование, репозиция отломков нижней челюсти и больной направлен в отделение гнойной челюстно-лицевой хирургии, где была дренирована флегмона. От удаления 48-го зуба, находящегося в проекции щели перелома, пациент категорически отказался. Следует отметить, что больной страдал ожирением III степени и сахарным диабетом II типа. На 2-е сутки пребывания в стационаре (5-е после травмы) состояние больного ухудшилось: отек из правой подчелюстной области распространился на область правых отделов шеи; появились боли при глотании. Диагноз: «Перелом нижней челюсти в области 48-го зуба. Острый посттравматический остеомиелит. Флегмона дна полости рта, правого подчелюстного и окологлоточного пространств, правой передне-боковой поверхности шеи». Дренирована флегмона разрезами в правой подчелюстной области и по переднему краю правой кивательной мышцы шеи, наложена контраппертура в левой боковой поверхности шеи. На 3-и сутки после операции (7-е после травмы) состояние пострадавшего резко ухудшилось: боли при глотании усилились, дыхание стало затрудненным, появилась крепитация при пальпации мягких тканей в области правых верхних отделов передней поверхности грудной клетки. Рентгенологически обнаружен правосторонний пневмоторакс, расширение тени средостения и заглочного пространства шеи. Произведен торакоцентез, дренирована клетчатка средостения и удалены 48-й и 47-й зубы из области перелома нижней челюсти. После операции осуществлялось вакуумное дренирование средостения, однако, несмотря на интенсивную терапию, состояние больного прогрессивно ухудшалось: усилилось затруднение дыхания и в экстренном порядке наложена трахеостома. Спустя три часа после оперативного вмешательства наступила смерть больного.

Посмертный диагноз, основной: «Перелом нижней челюсти в области 48-го зуба. Острый посттравматический остеомиелит нижней челюсти. Флегмона дна полости рта, подчелюстного, окологлоточного пространства, передне-боковых поверхностей шеи с двух сторон, заглочного пространства. Передне-задний медиастинит. Полиорганная недостаточность. Интоксикация. Прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность. Правосторонний пневмоторакс».

Генез смерти можно интерпретировать следующим образом: причина смерти – перелом нижней челюсти, осложнившийся прогрессирующим инфекционным осложнением в виде флегмоны глубоких клетчаточных про-

странств шеи с проникновением процесса в верхнее средостение; смерть наступила от нарастающей интоксикации, обусловленной гнойно-септическими осложнениями. Иначе говоря, имеется прямая причинная связь между травмой нижней челюсти, осложнившейся гнойно-септическим состоянием и смертью пострадавшего, т. е. причиненное пострадавшему повреждение должно быть оценено как тяжкий вред здоровью по признаку 6.2.7 «Медицинских критериев...» – угрожающее жизни гнойно-септическое состояние, реализовавшееся в смерти пациента.

## ВЫВОДЫ

1. Промедление с оказанием специализированной помощи пострадавшим с травмой нижней челюсти способствует развитию флегмоны глубоких клетчаточных пространств шеи с развитием медиастинита, который характеризуется исключительной тяжестью клинического течения и трудностями ранней диагностики.

2. При квалификации степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, необходимо учитывать развитие гнойно-септического осложнения, утяжеляющего течение травматической болезни.

3. Появление в новых «Медицинских критериях...» п. 6.2.7 (об угрожающем для жизни гнойно-септическом состоянии) и п. 25 (об оценке дефектов оказания медицинской помощи как причинении вреда здоровью) позволяет четко оценить степень тяжести вреда, причиненного здоровью человека, и в случаях осложнения повреждения нижней челюсти посттравматическим остеомиелитом.

4. Привлечение специалиста челюстно-лицевого хирурга к работе в составе экспертной комиссии в подобных случаях является не только целесообразным, но и обязательным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасьев В. В.* Травматология челюстно-лицевой области. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 256 с.
2. Комментарий к нормативным правовым документам, регистрирующим порядок определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека. СПб.: Юр. Центр. Пресс, 2008. 213 с.
3. *Матчин А. А.* Гнойный медиастинит у больного с переломом нижней челюсти // *Стоматология*. 1983. Т. 62. № 3. С. 84–85.
4. Медицинские критерии определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека / утв. Приказом МЗ и СР РФ № 194 24.04.08.
5. Приказ № 1208 от 11. 12. 1978 о введении в практику общесоюзных «Правил судебно-медицинского определения степени тяжести телесных повреждений». М., 1978. 14 с.
6. Травмы головы и шеи: справочник / сост. Г. А. Шершень. Минск: Беларусь, 1999. 295 с.
7. *Швыдков М. Б., Афанасьев В. В., Стародубцев В. С.* Неогнестрельные переломы челюстей: руководство. М.: Медицина, 1999. 336 с.
8. *Lukosiunas A. et al.* An analysis of etiological factors for traumatic mandibular osteomyelitis // *Medicina (Kaunas)*. 2011. Vol. 47. № 7. P. 380–385.

## РЕЗЮМЕ

В. Л. Попов, О. А. Егорова

**Особенности экспертной характеристики переломов нижней челюсти, осложняющихся посттравматическим остеомиелитом**

Задачей исследования являлось изучение вопросов определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека при переломах нижней челюсти, осложняющихся посттравматическим остеомиелитом. Экспертные наблюдения указывают на большие сложности, возникающие при определении тяжести вреда здоровью в тех случаях, когда приходится дифференцировать сущность травмы, своевременность и полноту оказания медицинской помощи и их значение в развитии смертельных гнойно-септических осложнений.

**Ключевые слова:** вред здоровью, травматический остеомиелит нижней челюсти.

## SUMMARY

V. L. Popov, O. A. Egorova

**Specificity of the forensic medical expertise in mandibular fractures complicated by post-traumatic osteomyelitis**

The objective of the present work was to determine severity of the harm to a person's health in mandibular fractures, complicated by traumatic osteomyelitis. The expert observations illustrate significant difficulties encountered by forensic medical experts during assessment of severity of the harm inflicted to human health in the cases requiring differential characteristics of the injuries, evaluation of opportuneness and completeness of the provided medical aid, and the role of these factors in the development of fatal pyoseptic complications.

**Key words:** harm to health, traumatic osteomyelitis of the mandible.

© Г. Н. Зарафьянц, В. А. Башарин, 2012 г.  
УДК 616.8-099-079.6

Г. Н. Зарафьянц, В. А. Башарин

## АСПЕКТЫ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СОЧЕТАННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НЕЙРОТРОПНЫМИ ЯДАМИ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Институт токсикологии, Санкт-Петербург

## ВВЕДЕНИЕ

Под термином «сочетанные отравления» обычно понимают такие интоксикации, когда в организм пострадавшего одновременно или в быстрой последовательности одно за другим поступают два и более ядовитых вещества [4]. Острые отравления нейротропными ядами составляют 70–75 % всех случаев экзогенных интоксикаций [12]. В последние годы увеличилось количество случаев употребления наркотиков вместе с другими веществами (этиловым алкоголем, барбитуратами и бензодиазепинами), приводящих к смерти в трудоспособном возрасте [3, 5, 14]. В судебно-медицинской практике встречаются сочетанные отравления опиатами и этанолом; опиатами и наркотиками других групп (например, с кокаином); наркотиками различных групп в сочетании с барбитуратами и транквилизаторами; морфином, барбитуратами (или транквилизаторами) и этиловым спиртом, различными спиртами [7, 11]. Систематическое изучение сочетанных отравлений с целью совершенствования судебно-медицинской диагностики практически не проводится [11]. Судебно-медицинские эксперты не всегда отражают факт сочетанного отравления в диагнозе и в выводах. Это связано с тем, что часто отсутствуют сведения об употреблении тех или иных веществ. В момент оформления ме-

дицинского свидетельства о смерти, как правило, еще нет результатов судебно-химического исследования (СХИ). При судебно-медицинской экспертизе трупа или живого человека с подозрением на острое отравление в случаях, когда при СХИ биологического материала выявлены несколько токсикантов, трактовка этих результатов может быть различной и зависит от дозы, вида токсикантов, их токсикокинетики и токсикодинамики, взаимного влияния и т. д. Нередки случаи, когда диагноз отравления вообще не ставят, потому что в биологическом материале от трупа токсические вещества (например, наркотические, лекарственные средства и др.) выявлены только качественными методами или их концентрация в органах и тканях не является «смертельной». Хотя в этих же случаях выявляют этиловый спирт и/или другие токсиканты. Указанные в нормативных документах «смертельные» концентрации рассчитаны на изолированный прием того или иного препарата. Состояние алкогольного опьянения, как правило, является фоновым при многих видах отравлений, и не всегда в выводах дается экспертная оценка этого факта.

Сложности экспертизы могут возникнуть даже при так называемых «чистых» отравлениях некоторыми соединениями. Так, при интоксикациях морфином и/или его производными (героин, комбинация морфина и героина) выделить, чем произошло отравление внутри этой группы веществ – каждым из них или их сочетанием, не всегда возможно вследствие особенностей их токсикокинетики. Превращения некоторых соединений в организме не обязательно приводят к уменьшению их биологической активности, т. е. детоксикации. Промежуточные продукты биотрансформации иногда приобретают новые свойства (превращения героина в морфин, морфина и героина в гидроморфин, гидроморфон и др.) [3].

Формирование токсического эффекта при сочетанных отравлениях недостаточно изучено. Действие токсикантов редко бывает аддитивным, т. е. равным сумме их индивидуальных эффектов. Чаще возникает потенцирующий

синергизм (эффект значительно превышает воздействие по сравнению с теоретическим аддитивным) или антагонизм.

Для обоснования актуальности изучения проблемы сочетанных отравлений был проведен ретроспективный анализ годовых отчетов работы танатологических и судебно-химических отделений бюро судебно-медицинской экспертизы (СМЭ) Ленинградской области за 5 лет (2004–2008 гг.). Анализ показал, что наибольшее количество случаев смертельных отравлений вызывают функциональные яды, действующие на центральную нервную систему (ЦНС): этиловый спирт (51–54%), наркотические вещества (НВ) (12–15%), лекарственные средства (ЛС) (0,7–1,6%), в том числе снотворные, транквилизаторы и психотропные. Количество случаев выявления в биоматериале (от трупов и живых лиц) этанола (при СХИ) составляло более 80%, НВ – 4,4–9,4%; ЛС – 2,3–4,8%. В стандартных отчетах работы СХО учитывают только одно отравляющее вещество (например, этанол, производные фенотиазина, производные бензодиазепамина, снотворные, опиаты и др.). В то же время в отчетах отделов СМЭ трупов есть графа, в которой отмечают данные об обнаружении алкоголя при всех видах насильственной смерти, в том числе и при отравлениях. При смертельных отравлениях многими веществами выявляют этанол – лекарственными, наркотическими, техническими жидкостями, окисью углерода и др. Например, при смертельных отравлениях наркотическими веществами в 64–74% случаев при СХИ выявляли этанол. Таким образом, при судебно-медицинской экспертизе (исследовании) трупов людей, умерших от острых отравлений, в биологических пробах, наряду с основным отравляющим веществом (например, ЛС, НВ), часто выявляют второе химическое вещество – этанол. Довольно много случаев острых отравлений неустановленным наркотическим веществом и/или сочетанных отравлений неустановленным наркотиком и этиловым спиртом. И графы отчета «Прочие яды», «Неустановленные яды», «Прочие наркотические вещества» также могут содержать любые яды и их сочетания.

Методология проведения судебно-медицинских экспертиз при сочетанных отравлениях недостаточно разработана.

При выборе препаратов для экспериментального исследования мы исходили из полученных нами данных ретроспективного анализа и следующих положений. Как правило, при острых отравлениях нейротропными ядами наиболее тяжелым клиническим проявлением психоневрологических расстройств является развитие токсической комы [9], которая в 35,6% приводит к смерти [6]. При отравлениях наркотиками у потерпевших, помимо опиатов, часто выявляют различные лекарственные средства (бензодиазепины, нейролептики, амфетамины, антигистаминные препараты и др.) [2]. Их присутствие изменяет характер действия опиатов и может сопровождаться формированием токсической комы, в том числе и при экспериментальных исследованиях. Сочетанные воздействия нескольких нейротропных ядов на биологический объект

могут быть смоделированы в эксперименте на животных, а полученные данные использованы в совершенствовании судебно-медицинской экспертизы с учетом экстраполяции этих данных на человека.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведены экспериментальные исследования на 70 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–220 г, которым вводили в различных дозах наркотический анальгетик из группы опиатов (фентанил), транквилизатор производный 1,4-бензодиазепамина (феназепам) и нейролептики (аминазин, дроперидол).

Фентанил – агонист преимущественно  $\mu$ -опиоидных рецепторов ЦНС и периферических тканей. Ампулы по 2 и 5 мл 0,005%-го раствора. Феназепам – раствор для внутривенного и внутримышечного введения 1 мг/мл. Агонист бензодиазепинового сайта ГАМК<sub>A</sub> – ионофор рецепторного комплекса нейронов головного мозга млекопитающих. Дроперидол – раствор для инъекций в ампулах по 5 мл и 10 мл 0,25%-го раствора (12,5 или 25 мг; по 2,5 мг в 1 мл). Блокатор дофаминовых рецепторов (в основном D<sub>2</sub>) в подкорковых областях мозга, центральный альфа-адреноблокатор. Аминазин (хлорпромазин) – 2,5%-й раствор для инъекций в ампулах по 1; 2; 5 и 10 мл. Антагонист дофаминовых рецепторов в головном мозге с сильно выраженным адренолитическим действием.

Всего проведено 13 серий экспериментов, в которых для воспроизведения коматозного состояния сочетали вышеперечисленные токсиканты в различной дозе. Оценку состояния животных проводили до начала исследования и в динамике после введения токсикантов через 30 мин, 1, 3, 6, 8, 24 ч и 2–3 суток. Оценивали неврологические показатели по 19 позициям: поведение животных, реакция на обонятельный (пищевой) раздражитель, аудиомоторная реакция, поисковая реакция, рефлекс хватания за решетку, рефлекс переворачивания, тонус мышц, тестирование равновесия на наклонной поверхности и на горизонтальном стержне, нарушение координации (атаксия), проба на нашатырный спирт, состояние зрачков, тактильно-болевая чувствительность, рефлекс сгибания задних конечностей, зрачковый рефлекс (реакция зрачков на свет), корнеальный рефлекс и глоточный рефлекс. Каждый из неврологических показателей был разделен по степени тяжести и выражен в баллах. У животных оценивали также витальные функции: частоту дыханий, частоту сердечных сокращений, ректальную температуру и суммационно-пороговый потенциал [1].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ неврологических и вегетативных показателей у экспериментальных животных при изолированных и сочетанных отравлениях позволил оценить их состояние как аналогичное физиологической норме, оглушению, поверхностной коме, глубокой коме, запредельной (терминальной) коме. В данной работе под токсической комой у животных следует понимать прогрессирующее

**Моделирование угнетения ЦНС с развитием "токсической комы" в эксперименте на животных при сочетанном введении опиата (фентанила), транквилизатора (феназепама) и нейролептиков (аминазина и дроперидола) в различных дозах**

Сочетание препаратов и дозы	Краткая характеристика угнетения ЦНС
Фентанил (500 мкг/кг) + феназепам (5 мг/кг)	Кома не развивается
Фентанил (500 мкг/кг) + феназепам (15 мг/кг)	Сопор, кома поверхностная, выход из нее к 2-м часам
Фентанил (500 мкг/кг) + феназепам (11 мг/кг)	Длительный период вхождения (через 50 мин еще сопор), кома поверхностная, выход к 2-м часам
Фентанил (1111 мкг/кг) + феназепам (11 мг/кг)	Кома быстро развивается, продолжительность около 4 часов
Фентанил (571 мкг/кг) + феназепам (5,7 мг/кг) + дроперидол (14,3 мг/кг)	Кома, выход к 2-м часам
Фентанил (526 мкг/кг) + дроперидол (13 мг/кг)	Длительная кома, более 3 часов
Фентанил (270 мкг/кг) + дроперидол (13,5 мг/кг)	Нет комы (сопор)
Фентанил (435 мкг/кг) + дроперидол (11 мг/кг)	Отсутствует кома
Фентанил (645 мкг/кг) + аминазин (322 мг/кг)	Кома
Фентанил (476 мкг/кг) + аминазин (238 мг/кг)	Кома
Фентанил (277,5 мкг/кг) + аминазин (138 мг/кг)	Кома
Фентанил (270 мкг/кг) + аминазин (67,6 мг/кг)	Кома короткая, около 1 часа, или гибель в течение 30 мин
Фентанил (156,3 мкг/кг) + аминазин (62,5 мг/кг)	Кома короткая, продолжительность 1 1,5 часа

угнетение функций ЦНС со снижением уровня бодрствования, нарушением реакции на внешние раздражители, нарастающими расстройствами витальных функций организма. В предыдущих экспериментальных исследованиях [1, 2] было выявлено, что агонисты опиоидных рецепторов (фентанил, морфин), нейролептики (аминазин, дроперидол), не могут рассматриваться как самостоятельные средства для моделирования коматозных состояний. В то же время сочетанное введение этих токсикантов приводит к развитию комы (таблица).

В первых 5 сериях экспериментов сочетали введение фентанила и феназепама. В первой серии эксперимента (№ 1) доза фентанила составляла 500 мкг/кг и феназепама 5 мг/кг. Коматозное состояние у крыс не развилось. В опытах № 2 эксперимента увеличили дозу феназепама до 15 мг/кг. У крыс развилось сопорозное состояние и поверхностная кома, из которой животные «выходили» через 2 часа. В третьей серии экспериментов (№ 3) увеличили дозу феназепама в 2 раза до 11 мг/кг. Животные довольно длительное время «входили» в поверхностную кому (около 1 часа) и «выходили» к 2 часам. В четвертой серии экспериментов доза фентанила была увеличена в два раза по сравнению с первыми тремя сериями опытов и составляла 1111 мкг/кг, а доза феназепама была такой же, как в третьей серии опытов, и составляла 11 мг/кг. У экспериментальных животных коматозное состояние развилось быстро и было продолжительным (около 4 часов). И, наконец, в пятой серии эксперимента введение трех токсикантов (наркотического вещества, транквилизатора и нейролептика) – фентанила, феназепама и дроперидола – в дозах соответственно 571 мкг/кг, 5,7 мг/кг и 14,3 мг/кг привело к развитию комы продолжительностью около 2 часов.

Были проведены эксперименты с введением двух токсикантов: наркотика и нейролептика – фентанила и дроперидола (серия опытов № 6, 7 и 8). Кома длительностью более 3 часов развивалась только в серии опыта № 6 при дозах фентанила 526 мкг/кг и дроперидола 13 мг/кг. В двух других сериях опытов (№ 7 и 8) при меньших дозах фентанила и дроперидола кома не развивалась.

В сериях опытов № 9, 10, 11 животным вводили два токсиканта: наркотическое вещество фентанил и нейролептик аминазин в дозах соответственно от 277,5 до 645 мкг/кг и от 138 до 322 мг/кг. При всех указанных дозах развивалось коматозное состояние. И только в эксперименте № 12 при дозе фентанила 270 мкг/кг и аминазина 67,6 мг/кг наблюдалась парадоксальная реакция: у одних животных развивалось непродолжительное коматозное состояние (около 1 часа), другие погибали в течение

30 минут. В опыте № 13 снизили дозу фентанила до 156,3 мкг/кг и аминазина 62,5 мг/кг – развивалось коматозное состояние продолжительностью около 1–1,5 часа.

В проведенной серии экспериментов было продемонстрировано, что сочетанное введение опиатов и бензодиазепинов, опиатов и нейролептиков приводит к более тяжелой степени интоксикации с развитием глубокой комы, в отличие от их изолированного введения. Представленные данные свидетельствуют о возможности моделирования депримирующих эффектов от оглушения до комы при сочетанном введении нейротропных ядов. Создание подобных моделей может быть использовано в исследованиях, направленных как на изучение механизмов формирования коматозного состояния при тяжелых отравлениях, так и на поиск критериев судебно-медицинской диагностики сочетанных отравлений нейротропными ядами.

## ВЫВОДЫ

1. Чаще всего сочетанные отравления возникают при приеме нейротропных ядов, угнетающих функцию центральной нервной системы (депримирующее действие). Это отравления наркотическими веществами, лекарственными средствами, в том числе снотворными, транквилизаторами и психотропными, или сочетаниями различных лекарственных препаратов друг с другом или с наркотическими веществами в большинстве случаев на фоне приема этилового спирта.

2. В проведенной серии экспериментов на животных было продемонстрировано, что сочетанное введение опиата фентанила и транквилизатора феназепама, а также фентанила и нейролептиков (дроперидола и аминазина) вызывает потенцирование их токсических эффектов



с развитием тяжелых отравлений, в то время как изолированное введение каждого из этих препаратов не вызывает развития экспериментальной модели «токсической комы».

3. Необходима дальнейшая разработка экспериментальных моделей наиболее часто встречающихся в судебно-медицинской практике сочетанных отравлений с морфологическими и судебно-химическими исследованиями биоматериала для совершенствования судебно-медицинской диагностики этих видов отравлений.

4. Механизмы формирования токсического эффекта и танатогенез при сочетанных отравлениях представляются достаточно сложными процессами, и для дальнейшего их изучения могут быть использованы созданные экспериментальные модели тяжелых интоксикаций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Башарин В. А. Проблемы моделирования коматозных состояний в эксперименте // Вестник Российской Военно-мед. академии. 2008. № 3. Прил. 1. С. 156–157.
2. Бонитенко Е. Ю. и др. Моделирование токсических ком, вызванных веществами депримирующего действия // Труды Ин-та токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания / под ред. С. П. Нечипоренко. СПб., 2010. С. 16–30.
3. Головкин А. И. Наркология. Общие вопросы и патогенез химических зависимостей СПб.: Артиком, 2008. 487 с.
4. Демина В. И., Меркулов В. И. К судебно-медицинской экспертизе сочетанных отравлений алкоголем // Материалы II Всерос. съезда судебных медиков. Тезисы докл. Иркутск, 1987. С. 219–220.
5. Иванец Н. Н. и др. Смертность больных наркоманией в Российской Федерации. Анализ данных федерального статистического наблюдения // Вопросы наркол. 2008. № 3. С. 105–118.
6. Кулигин А. В. Реанимация и интенсивная терапия больных в остром периоде комы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2008. 33 с.
7. Кригер О. В. и др. Судебно-медицинская экспертиза смертельных отравлений наркотическими веществами // Судебно-медицинская экспертиза. 2001. Т. 44. № 2. С. 9–14.
8. Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Лодягин А. Н. Коррекция транспорта кислорода и метаболических нарушений при острых отравлениях веществами нейротропного действия // Общая реаниматол. 2007. № 5–6. С. 55–60.
9. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Клиническая токсикология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Мед. информ. аг-во, 2008. 576 с.
10. Остапенко Ю. Н. и др. Больничная летальность при острых отравлениях химической этиологии в 2005–2006 гг. // Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий. Екатеринбург, 2008. С. 32–34.

11. Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами / Ю. И. Пиголкин и др.; под ред. Ю. И. Пиголкина. М.: Мед. информ. аг-во, 2006. С. 456–463.

12. Шилов В. В. и др. Острые отравления в Санкт-Петербурге // Вестник Рос. воен.-мед. акад. 2008. № 1. Прил. С. 144–146.

13. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека: в 2 т. Т. 2 / пер. с англ. М.: Медицина, 2003. 1044 с.

14. Unverir P. et al. A retrospective analysis of antidepressant poisonings in the emergency department: 11-year experience // Hum. Exper. Toxicol. 2006. Vol. 25. № 10. P. 605–612.

## РЕЗЮМЕ

Г. Н. Зарафьянц, В. А. Башарин

**Аспекты судебно-медицинской диагностики сочетанных отравлений нейротропными ядами**

Проведены экспериментальные исследования на 70 белых крысах-самцах массой 180–220 г, которым вводили в различных дозах опиаты (фентанил), транквилизаторы (феназепам) и нейролептики (аминазин и дроперидол). Провели 13 серий опытов с сочетанным введением двух препаратов – фентанила и феназепама; фентанила и аминазина; фентанила и дроперидола, а также введением трех препаратов – фентанила, феназепама и дроперидола. Оценивали неврологические показатели (19 позиций) и витальные функции. Созданные экспериментальные модели могут быть использованы для дальнейшего изучения механизмов формирования токсического эффекта при сочетанных отравлениях, их танатогенеза и критериев судебно-медицинской диагностики.

**Ключевые слова:** сочетанные отравления, феназепам, фентанил, дроперидол, аминазин, судебно-медицинская диагностика.

## SUMMARY

G. N. Zarafants, V. A. Basharin

**Aspects of forensic medical diagnostics in associated neurotropic poisonings**

Experimental studies were carried out on 70 white male rats weighing 180–220 g. The rats were given various doses of opiates (phentanyl), tranquilizers (phenazepam), and neuroleptics (aminazine and droperidol). 13 series of experiments with combined administration of two agents: phentanyl and phenazepam, phentanyl and aminazine, phentanyl and droperidol as well as with combined administration of three agents: phentanyl, phenazepam and droperidol were carried out. Neurologic parameters (19 positions) and vital signs were estimated. The created experimental models can be used for studying mechanisms of formation of toxic effect in combined poisonings, their thanatogenesis and criteria of forensic medical diagnostics.

**Key words:** combined poisonings, phenazepam, phentanyl, droperidole, aminazine, medicolegal diagnostics.

© Д. А. Ефимов, 2012 г.  
УДК 616.89-06:616-001-001.36

Д. А. Ефимов

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ШОКОВЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ

Кафедра судебной медицины и правоповедения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Механическая травма – это серьезная медико-социальная проблема. С одной стороны, она характеризуется опасностью для жизни и тяжестью последствий для пострадавшего, с другой – выступает определенным индикатором социального неблагополучия общества. Алкогольное опьянение является провоцирующим фактором травматизма в целом и механической травмы в частности. Статистика последних лет свидетельствует о том, что проблема смертности населения России от механической травмы в состоянии алкогольного опьянения приобретает угрожающий характер. По данным различных авторов, частота встречаемости механической травмы в состоянии алкогольного опьянения составляет от 12,8 до 92 % случаев [1, 2, 4, 5, 8]. Большая часть поступающих на лечение пациентов с механической травмой находятся в состоянии алкогольного опьянения, что существенно изменяет не только клиническое течение, но и вносит определенные изменения в исход травмы [6]. Алкоголь, обладая наркотическим и капилляротоксическим действием, влияет на регулирование гемодинамики и может оказывать воздействие на течение и отдаленные осложнения травмы. Случаи смерти от механической травмы, полученной в состоянии алкогольного опьянения, затрагивают наиболее активные в социально-трудовом отношении контингенты населения [7].

Таким образом, механическая травма, полученная в состоянии алкогольного опьянения, представляет актуальную клиническую и судебно-медицинскую проблемы. Несмотря на это, судебно-медицинская оценка механической травмы, полученной в состоянии алкогольного опьянения, разработана недостаточно, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Индекс тяжести травмы в зависимости от концентрации этанола в крови и причины смерти

Концентрация этанола в крови	I группа		II группа	
	без алкоголя, 0 ‰	не более 2,5 ‰	более 2,5 ‰	
Индекс тяжести травмы погибших от травматического шока (балла)	9,2±0,3	11,5±0,4	5,5±0,3	
Средний индекс тяжести травмы (балла)	7,1±0,3	10,6±0,4		
Возраст (лет)	57,7±3,1	44,8±2,8		

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили 126 медицинских карт стационарных больных, скончавшихся в стационаре от механической травмы, и соответствующие им акты судебно-медицинских исследований трупов (заключения экспертов). В исследовании проанализированы и оценены следующие показатели: возраст пострадавших, длительность пребывания в стационаре, наличие и концентрация этанола в крови пострадавших, вид повреждений, причины смерти, срок наступления смерти, индекс тяжести травмы (ИТТ). В качестве показателя тяжести травмы использовалась прогностическая шкала военно-полевой хирургии для механической травмы – ВПХ-П(МТ) [3]. Тяжесть повреждения оценивалась путем присвоения каждому конкретному повреждению соответствующего балла тяжести. Шкала ВПХ-П(МТ) включает 74 наименования наиболее распространенных повреждений, адаптированных к общепринятым диагнозам повреждений, возникающих при механической травме и ранжированных от 0,05 до 19 баллов (в соответствии с возрастанием тяжести травмы). В соответствии с критериями шкалы ВПХ-П(МТ) для каждого случая был рассчитан ИТТ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованные случаи в зависимости от отсутствия или наличия этанола в крови пострадавших были разделены на две группы – 78 и 48 наблюдений соответственно. Вторая группа, в свою очередь, в зависимости от концентрации этанола в крови была разделена на две подгруппы: первую составили 36 наблюдений, в которых уровень этанола не превышал 2,5 ‰; вторую – 12 случаев с концентрацией этанола свыше 2,5 ‰.

Проведенным исследованием установлено, что в случаях отсутствия этанола в крови у 30 (38,5 %) пострадавших непосредственной причиной смерти явился травматический шок (ТШ), а в случаях наличия этанола – у 21 (43,8 %) пострадавшего. При этом в первой группе индекс тяжести травмы составил в среднем  $7,1 \pm 0,3$  балла, а во второй –  $10,6 \pm 0,4$  балла (таблица). В целом во второй группе ИТТ был достоверно выше, чем в первой ( $P > 0,05$ ).

Во второй группе, в зависимости от концентрации алкоголя в крови, отмечались достоверные различия тяжести травмы у погибших от травматического шока, включенных в первую подгруппу с концентрацией этанола до 2,5 ‰, с тяжестью травмы в наблюдениях, в которых концентрация этанола превышала 2,5 ‰ –  $11,5 \pm 0,4$  и  $5,5 \pm 0,3$  балла соответственно ( $P > 0,05$ ).

При этом пострадавшие, у которых концентрация этанола в крови не превышала 2,5 ‰, погибали от шока с более тяжелой травмой, чем лица, у которых концентрация этанола в крови была выше 2,5 ‰. При этом в первой подгруппе доля погибших от травматического шока составила 38,9 %, а во второй – 50,0 %.

Из данных таблицы видно, что при концентрации этанола в крови не более 2,5 ‰ смерть от травматического шока наступала при более тяжелой травме, чем у пострадавших без этанола в крови.

Концентрация этанола в крови свыше 2,5‰ приводила к тому, что смерть от травматического шока наблюдалась при значительно менее тяжелой травме.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что наличие этанола в крови пострадавших с механической травмой оказывает влияние на течение и исход механической травмы.

Невысокие концентрации этанола в крови, соответствующие легкой и средней степеням алкогольного опьянения, обладают некоторым противошоковым действием и способствуют тому, что смерть от травматического шока наступает при более тяжелой травме. Высокое содержание этанола в крови, свыше 2,5‰, ухудшает прогноз травмы.

В связи с этим мы считаем, что необходимо дальнейшее изучение влияния алкогольного опьянения и алкогольной интоксикации на течение и исход механической травмы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко А. В. и др. Госпитальная летальность при тяжелых сочетанных травмах // Скорая мед. помощь. 2003. № 4. С. 8–9.
2. Бондаренко А. В., Пелеганчук В. А., Герасимова О. А. Госпитальная летальность при сочетанной травме и возможности ее снижения // Вестник травматол. и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2004. № 3. С. 49–51.
3. Гуманенко Е. К., Козлова В. К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 608 с.
4. Деркач А. В. Судебно-медицинская оценка алкогольной интоксикации после воздействия внешних факторов и проведения реанимационных мероприятий: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Мед. универ-т. Астана, 2002. 22 с.
5. Ермолов А. С. и др. Структура госпитальной летальности при сочетанной травме и пути ее снижения // Журнал им. Н. И. Пирогова. 2006. № 9. С. 16–20.
6. Кан Ю. Е., Черкашина З. А., Мандрикова М. С. Повреждения у лиц, находящихся в состоянии алкогольного опьянения, диагностика, тактика лечения // Клиническая медицина. 1999. № 1. С. 22–24.

7. Коротун В. Н. Судебно-медицинская диагностика алкогольной интоксикации исследование синовиальной жидкости в пост-мортальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ижев. гос. мед. акад. росздрава. Ижевск, 2007. 20 с.

8. Петров В. В., Молдавская А. А., Нестеров В. В. Алкоголь как фактор кранио-фациального травматизма // Успехи современного естествознания. 2006. № 6. С. 89–90.

## РЕЗЮМЕ

Д. А. Ефимов

**Особенности течения шокогенной механической травмы на фоне алкогольного опьянения**

Работа посвящена анализу 126 медицинских карт стационарных больных, скончавшихся в стационаре от механической травмы, и соответствующих им актов судебно-медицинского исследования трупов (заключения экспертов), в ходе которого исследовалось влияние алкогольного опьянения на исход шокогенной механической травмы. Детально проанализированы и оценены индекс тяжести травмы по шкале ВПХ, наличие и концентрация этанола в крови пострадавших, причины смерти, срок наступления смерти. Сформулированы выводы о влиянии алкогольного опьянения на исход шокогенной механической травмы.

**Ключевые слова:** алкогольное опьянение, механическая травма, судебная медицина.

## SUMMARY

D. A. Efimov

**Shock-producing mechanical trauma in alcohol intoxication**

The paper presents the results of examination of 126 hospital medical cards of the patients who had died in the hospital from mechanical traumas and the medico-legal acts of the subjects. Attention was paid to the effect of alcoholic intoxication on the outcome of shock-producing mechanical trauma. The following items have been analyzed and assessed in detail: the index of trauma severity, presence and concentration of ethanol in the blood of the victims, the course and the time of death. Conclusions have been formulated on the role of alcohol intoxication in shock-producing mechanical trauma.

**Key words:** alcohol intoxication, mechanical trauma, forensic medicine.

© И. Ю. Салова, П. В. Степанова, 2012 г.  
УДК 546.26-099-079.6(471.1)

И. Ю. Салова, П. В. Степанова

## СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА ПО СЕВЕРО-ЗАПАДНОМУ ФЕДЕРАЛЬНОМУ ОКРУГУ В 2005–2009 гг.

Кафедра судебной медицины и правоповедения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных направлений в судебной медицине продолжает оставаться диагностика смертельных отравлений. Окись углерода (СО) является одной из основных причин отравлений и гибели людей во всем мире. Это наиболее часто встречающийся вид ингаляционных отравлений. Встречаются как бытовые отравления, так и отравления, связанные с профессиональной деятельностью. Последние встречаются в различных отраслях промышленности, на транспорте, надводных кораблях и подводных лодках и т. д. Летальность достигает 17,5% от общего числа отравлений [2]. Смертельные отравления окисью углерода занимают 2–3-е место [1] в структуре основных видов смертельных отравлений. Сочетание та-

Т а б л и ц а 1  
Соотношение насильственной смертности и смертности от отравлений по СЗФО за 2005–2009 гг.

Показатель смертности	Год				
	2005	2006	2007	2008	2009
Насильственная смертность (1:1000)	2,41	2,16	1,93	1,8	1,7
Смертность от отравлений (1:1000)	0,7	0,67	0,53	0,51	0,46
Доля смертельных отравлений в структуре насильственной смертности (%)	29,0	31,0	27,5	28,3	27,1

Т а б л и ц а 2  
Структура основных видов смертельных отравлений (в абсолютных цифрах и их доля в общем количестве смертельных отравлений) в СЗФО (2005–2009 гг.)

Причина отравления	Год				
	2005	2006	2007	2008	2009
Этанол	4819, 50,1 %	4489, 49,0 %	3396, 46,9 %	3525, 50,5 %	3150, 50,8 %
Угарный газ	2072, 21,5 %	1921, 21,0 %	1634, 22,6 %	1652, 23,7 %	1476, 23,8 %
Наркотические вещества	1030, 10,7 %	902, 9,9 %	722, 9,97 %	718, 10,3 %	613, 9,9 %
Неустановленные яды	830, 8,6 %	845, 9,2 %	565, 7,8 %	347, 4,9 %	306, 4,9 %
Общее количество смертельных отравлений	9622, 100 %	9156, 100 %	7244, 100 %	6969, 100 %	6201, 100 %

ких факторов, как высокая вероятность контакта с окисью углерода, высокая летальность от отравлений СО и значительный вес в структуре смертельных отравлений, делают анализ судебно-медицинских материалов о смертельных отравлениях СО с оценкой структуры и динамики этого вида отравлений весьма актуальной задачей, в том числе и в Северо-Западном Федеральном округе (СЗФО).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования служили годовые отчеты о работе танатологических и судебно-химических отделений (ф. 42) бюро судебно-медицинской экспертизы Ленинградской области, Санкт-Петербурга, Архангельска, Калининграда, Новгорода, Мурманска, Пскова, Вологды, Карелии, Коми за 2005–2009 гг. Проведен анализ насильственной

смертности и смертности от отравлений по Северо-Западному Федеральному округу за 2005–2009 гг. (табл. 1).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Представляет интерес снижение показателей насильственной смертности с 2,41:1000 в 2005 г. до 1,7:1000 в 2009 г. и снижение смертности от отравлений с 0,7:1000 до 0,46:1000 (табл. 1) в 2005 г. и 2009 г. соответственно. Однако доля смертельных отравлений в структуре насильственной смертности осталась практически неизменной.

Структура смертельных отравлений в 2005–2009 гг. в СЗФО приведена в табл. 2.

В судебно-медицинской практике чаще всего встречаются смертельные отравления этиловым спиртом. Доля отравлений этанолом составляла около

50 % в структуре всех смертельных отравлений, была минимальной в 2007 г. (3396–46,9 %). Далее в структуре смертельных отравлений следуют отравления угарным газом (табл. 2). Их доля в структуре отравлений незначительно увеличивалась с 21,5 % в 2005 г. до 23,8 % в 2009 г. По частоте встречаемости после угарного газа следуют отравления наркотическими веществами: их доля составляет около 10 % всех смертельных отравлений. Несколько реже, чем отравления наркотическими веществами, встречаются отравления неустановленным ядом, их доля составила от 4,9 до 9,2 % в разные периоды.

Таким образом, при изучении динамики и частоты острых отравлений складывается впечатление об их стабильности в СЗФО за предшествующий период: почти четверть смертельных отравлений составляют отравления окисью углерода.

Как известно, одним из важных этапов диагностики отравлений окисью углерода является определение уровня карбоксигемоглобина при судебно-химическом исследовании крови погибших. Нами были оценены некоторые показатели работы судебно-химических отделений бюро судебно-медицинской экспертизы СЗФО. Значение использования современных судебно-хими-

ческих исследований в доказательстве отравлений окисью углерода демонстрирует табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Некоторые показатели годовых отчетов танатологических и судебно-химических отделений Бюро СМЭ СЗФО (2005, 2009 гг.)

Регион	Отравления окисью углерода (танатологическое отделение)		Всего исследований (судебно-химическое отделение)		Положительный результат		Количественное определение	
	2005 г.	2009 г.	2005 г.	2009 г.	2005 г.	2009 г.	2005 г.	2009 г.
Калининград	124	70	187	113	145	92	145	92
Карелия	130	72	115		76		76	
Коми	183	128	251	219	190	154	190	154
Ленинградская область	357	277	600	466	407	314	407	314
Мурманск	83	76	113	Нет данных	98	Нет данных	98	Нет данных
Архангельск	205	157	283	267	222	216	283	267
Новгород	208	111	269	173	184	116	184	116
Псков	249	184	335	244	269	223	180	182
Санкт-Петербург	302	211	Нет данных		Нет данных		Нет данных	
Вологда	228	163	358	313	350	306	358	313

В большинстве регионов число положительных результатов судебно-химического исследования превышает число зарегистрированных отравлений окисью углерода. Так, в 2009 г. в СЗФО, без учета Санкт-Петербурга и Мурманской области, зарегистрировано 1162 случая смертельных отравлений СО.

При этом положительные результаты судебно-химического исследования были отмечены в 1497 случаях, что на 28,8 % превышает число смертельных отравлений СО. Такое соотношение может объясняться обнаружением карбоксигемоглобина в крови людей, по-

гибших от других причин. Вышеизложенное позволяет предполагать, что в ряде случаев СО является фактором, отягощающим иные повреждения или заболевания. В связи с этим целесообразно проанализировать случаи, в которых отмечалась карбоксигемоглобинемия, с целью оценки роли окиси углерода в генезе смерти.

## ВЫВОДЫ

На основании проведенного исследования можно сделать выводы.

1. За исследуемый период времени имело место снижение показателей насильственной смертности и смертности от отравлений. При этом доля смертности от отравлений в структуре смертности осталась прежней.

2. Удельный вес отравлений СО в структуре смертельных отравлений за период с 2005 по 2009 гг. оставался практически неизменным. Наблюдавшиеся колебания доли отравлений СО в диапазоне от 21,5 до 23,8% статистически недостоверны.

3. В связи с тем, что число положительных результатов судебно-химических исследований превышает количество смертельных отравлений СО, целесообразно проанализировать случаи, когда карбоксигемоглобинемия сопровождала другие причины смерти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев А. П. Судебно-медицинская оценка степени интоксикации угарным газом у трупов, обнаруженных

на пожарах: автореф. дис. ... канд. мед. наук / РЦСМЭ. М., 2005. 25 с.

2. Зобнин Ю. В. Отравление монооксидом углерода (угарным газом). СПб.: Тактик-студио, 2011. 86 с.

## РЕЗЮМЕ

*И. Ю. Салова, П. В. Степанова*

**Судебно-медицинская характеристика смертельных отравлений окисью углерода по Северо-Западному Федеральному округу в 2005 по 2009 гг.**

На основе изучения годовых отчетов танатологических и судебно-химических отделений бюро судебно-медицинской экспертизы проведено исследование динамики и структуры смертельных отравлений. Установлено, что доля смертельных отравлений окисью углерода остается постоянной в структуре смертельных отравлений. При этом признаки токсического действия СО выявлены в случаях смерти от других причин.

**Ключевые слова:** отравления, окись углерода, смертность.

## SUMMARY

*I. Y. Salova, P. V. Stepanova*

**Medico-legal features of CO fatal poisoning – data from the North-West Federal Region (2005–2009)**

Dynamics and structure of fatal poisoning were studied on the material of annual reports from thanatological and forensic-chemical departments of the medico-legal expertise. The quota of CO fatal poisoning was found to be stable in the structure of fatal poisonings. Of interest is the fact that signs of toxic CO effect were noticed in lethal issues due to some other factors.

**Key words:** poisoning, carbon monoxide, mortality.

© Л. В. Петров, И. Ю. Салова, 2012 г.  
УДК 546.26-099-06:616.831

**Л. В. Петров, И. Ю. Салова**

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОЧАГОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА

Кафедра судебной медицины и правоповедения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих лет острые отравления окисью углерода (СО) не теряют свою актуальность. Доля этих отравлений в структуре насильственной смерти в России за последние десятилетия практически не изменилась. Остается постоянным и удельный вес отравлений СО среди всех смертельных отравлений, сохраняясь на уровне 20–23 % [1–3]. Аналогичная ситуация наблюдается и в большинстве других стран [3, 12].

В значительном числе случаев смерть пострадавших от токсического действия СО наступает в соматогенной ста-

дии отравления. При этом развиваются осложнения, которые нередко определяют тяжесть состояния и оказывают влияние на исход химической травмы [3, 4, 10]. Отравление угарным газом является токсическим поражением, протекающим с развитием селективных нейрональных некрозов. Поражаются бледные шары, белое вещество, базальные ядра, черная субстанция, таламус, мозолистое тело, церебральный кортекс, гиппокамп [5, 7, 11]. Мнения о патогенезе нейрональных некрозов при острой оксигемоглобиновой интоксикации достаточно противоречивы. Высказываются предположения как о прямом повреждающем действии СО на клеточные мембраны и митохондрии с развитием апоптоза и оксидативном стрессе, так и о ведущей роли гипоксической и гемической гипоксий [3, 8, 12, 14, 15]. При этом большинство авторов не находят связи между концентрацией карбоксигемоглобина (СОНб) в крови пострадавших и тяжестью поражения головного мозга [8, 9, 13]. Также в литературе не имеется каких-либо указаний на частоту выявления и условия, способствующие развитию очаговых изменений головного мозга.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения частоты выявления и условий, способствующих развитию очаговых изменений головного мозга, проанализировано 44 собственных судебно-меди-

Таблица 1

Локализация	Некроз в областях головного мозга	Двусторонняя симметричная локализация некрозов	Сочетание некрозов в разных отделах	Некроз в одной области
Бледный шар	5	5	0	0
Таламус	5	4	1	0
Гипоталамус	2	2	0	0
Полушария мозжечка	2	1	1	0
Лобные доли	1	1	0	0
Ножка большого мозга	1	0	0	1
Всего	16	13	2	1

цинских исследования случаев отравления СО, закончившихся смертью в специализированном стационаре. Среди пострадавших мужчин было 26, женщин – 18. Возраст колебался в диапазоне от 18 до 87 лет. В 36 (81,9%) случаях отравление произошло в условиях пожара, в 6 (13,6%) – в гаражах при действии выхлопных газов автомобилей; у 2 (4,5%) пострадавших отравление СО явилось результатом неисправности газовых водонагревательных колонок. Время доставки в стационар с места происшествия составляло от 30 минут до 2 часов 55 минут. В 28 (63,6%) случаях пострадавшим на догоспитальном этапе проводили ингаляцию кислородом. Уровень сознания колебался от ясного до комы I степени. Этанол в концентрации от 1,8‰ до 2,5‰ был обнаружен в крови 11 (25,0%) пострадавших. Концентрация карбоксигемоглобина в крови пострадавших на момент поступления составляла от 10 до 55%.

Для оценки максимального уровня СОНб производился расчет его концентрации на момент удаления пострадавшего от источника СО. При этом учитывались сведения об объеме помощи на догоспитальном этапе: применении искусственной вентиляции легких, ингаляции кислорода [6].

Расчет производился по формуле

$$[\text{СОНб}]_{\text{max}} = [\text{СОНб}] 2^{(T:t_{1/2})}$$

где  $[\text{СОНб}]_{\text{max}}$  – концентрация СОНб на момент удаления пострадавшего от источника СО;  $[\text{СОНб}]$  – концентрация СОНб при поступлении в стационар;  $T$  – количество часов, прошедшее с момента удаления пострадавшего от источника СО;  $t_{1/2}$  – период полувыведения СО.

Ввиду отсутствия в большинстве исследованных медицинских карт достоверных данных о времени происшествия, за  $T$  (время, прошедшее с момента

удаления пострадавшего от источника СО) принималось время, прошедшее от момента приема вызова станцией скорой помощи до доставки пострадавшего в стационар.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Расчетная концентрация СОНб на момент удаления пострадавшего от источника СО в исследованных случаях варьировала в диапазоне от 32 до 81%.

Смерть 6 (13,6%) пострадавших наступила в течение 1-х суток. В большинстве случаев – 17 (38,6%) наблюдений – длительность постинтоксикационного периода составила 2-е суток, максимальный период от момента контакта с СО до наступления смерти достигал 14 суток.

При судебно-медицинском исследовании трупов в 13 (29,5%) наблюдениях в головном мозге выявлялись симметрично располагающиеся очаги, определяемые макроскопически как участки ишемических некрозов (табл. 1). Наиболее часто, в 5 случаях, инфаркты располагались в области бледного шара, в 4-х – в таламусе. Зоны ишемических некрозов, субэпендимально прилежащие к боковым желудочкам головного мозга и захватывающие гипо-

Таблица 2

Исследованный параметр		Все исследованные случаи	Случаи выявления ишемических некрозов (1-я группа)	Случаи отсутствия ишемических некрозов (2-я группа)
Количество случаев		44	15	29
Время от момента удаления пострадавшего от источника СО до поступления в стационар (ч)		1,4±0,1	1,6±0,1	1,2±0,1
Средняя концентрация СОНб (%)	на момент поступления	29,9±1,9	20,2±1,6	33,2±2,0
	расчетная на момент удаления пострадавшего от источника СО	57,7±1,5	60,1±1,3	55,0±1,2
Средняя длительность постинтоксикационного периода (сут.)		4,1±1,2	6,1±1,4	3,0±1,3
Условия развития отравления	пожар	36	8	28
	гараж	6	6	0
	газовая колонка	2	1	1
Нарушение сознания	не нарушено	12	5	7
	оглушение, сопор	17	6	11
	кома I	15	4	11
Показатели гемодинамики	систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	123,5±2,7	122,5±2,9	124,1±2,4
	диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	75,3±1,9	75,0±2,1	75,4±1,9
	частота пульса (уд. в мин)	95,4±1,8	96,5±1,8	94,7±2,0

таламические области, выявлены в 2-х наблюдениях. В единичных наблюдениях симметричные очаги встретились в полушариях мозжечка и в лобных долях.

В 2-х случаях отмечались односторонние поражения, при этом в одном из них имело место сочетание зон ишемии различной локализации – в таламусе и в полушарии мозжечка.

В зависимости от наличия или отсутствия очагов ишемических некрозов исследованные случаи были разделены на две группы – первая и вторая соответственно (табл. 2).

Сравнение средних концентраций СОНб, установленных в крови пострадавших на момент поступления в стационар, показывает, что в случаях отсутствия ишемических очагов отмечается более низкое содержание СОНб, чем у пострадавших, у которых выявлены такие очаги (табл. 2). Это различие достоверно ( $p > 0,05$ ) и обусловлено преобладанием случаев с низкой концентрацией СОНб ( $\chi^2 > 0,05$ ). В то же время средняя расчетная концентрация на момент удаления пострадавшего от источника СО в сравниваемых группах достоверно не различалась ( $p < 0,05$ ).

При изучении частоты развития осложнения в зависимости от времени, прошедшего от момента удаления от источника СО до поступления в стационар, видно, что случаи, в которых это время превышало 1 час, достоверно чаще встречаются в наблюдениях, в которых отмечены очаги ишемических некрозов ( $\chi^2 > 0,05$ ).

Оценка условий токсического действия СО показала, что все случаи отравлений выхлопными газами автомобилей в гаражах сопровождались развитием ишемических некрозов, а из 2-х случаев интоксикации вследствие неисправности газовых водонагревательных колонок в 1-м наблюдались ишемические очаги (табл. 2). Отличительной особенностью случаев отравления выхлопными газами автомобилей в гаражах и вследствие неисправности газовых нагревательных приборов является длительность пребывания пострадавших в атмосфере с повышенным содержанием СО, нередко исчисляемая часами.

Сравнение средних концентраций СОНб, как на момент поступления в стационар, так и расчетных концентраций, в случаях отравления выхлопными газами автомобилей в гаражах и вследствие неисправности газовых нагревательных приборов с одноименными концентрациями в крови пострадавших при пожаре свидетельствует о том, что в первой группе наблюдений обе концентрации достоверно выше у пострадавших на пожаре ( $p > 0,05$ ).

Распределение случаев в зависимости от уровня нарушения сознания в сравниваемых группах достоверно не отличается ( $\chi^2 > 0,05$ ). Не выявлено и различий средних значений регистрируемых показателей гемодинамики – величины артериального давления, частоты пульса ( $p > 0,05$ ).

При сравнении частоты случаев обнаружения и средних концентраций этанола в крови в изучаемых группах достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В первой группе наблюдений смерть пострадавших наступала не ранее, чем через 2-е суток после отравления. При этом постинтоксикационный период длительностью 2–3-е суток отмечен в 7 (46,7%) случаях, а в 6 (20,0%) превышал 7 суток.

## ВЫВОДЫ

Очаговые повреждения головного мозга являются частым осложнением острой оксиглеродной интоксикации. Обусловленные отравлением СО изменения в ткани головного мозга почти в  $1/3$  случаев визуализируются на 2-е сутки постинтоксикационного периода и позже, при этом макроскопическая картина их соответствует очагам ишемических некрозов соответствующей давности. При этом преобладают симметрично расположенные ишемические очаги в подкорковых ядрах.

Ведущими факторами, способствующими развитию ишемических некрозов, являются длительность пребывания пострадавших в атмосфере с повышенным содержанием СО и время, прошедшее от момента удаления пострадавшего от источника СО до начала оказания специализированной медицинской помощи.

Уровень карбоксигемоглобинемии, состояние сознания и показатели гемодинамики на момент госпитализации не могут сами по себе служить критериями, позволяющими прогнозировать вероятность развития очаговых поражений головного мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гараева И. Ю., Ягмуров О. Д. Судебно-медицинская характеристика основных видов смертельных отравлений в Северо-Западном федеральном округе в 2004 по 2008 гг. // Актуальные проблемы медицины и биологии / под ред. акад. РАМН А. В. Шаброва, проф. В. Г. Маймулова. СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова. С. 358–359.
2. Зайцев А. П., Исаев Ю. С., Лукошкина Т. В. О возможностях судебно-медицинской оценки степени интоксикации угарным газом // Современные вопросы судебной медицины: сб. науч. работ. Владивосток, 2001. С. 121–123.
3. Зобнин Ю. В. и др. Отравление монооксидом углерода (угарным газом) / под ред. Ю. В. Зобнина. СПб., 2011. 86 с.
4. Простакишин Г. П. и др. Массовое острое отравление жильцов дома оксидом углерода и лечение пораженных // Медицина катастроф. 1999. № 3. С. 34–36.
5. Трофимова Т. Н. и др. Лучевая диагностика токсических поражений головного мозга // Лучевая диагностика и терапия. 2011. № 1. С. 37–46.
6. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека: в 2 т. Т. 2 / пер. с англ. М.: Медицина, 2003. 1044 с.
7. Arroyo H. A. Toxic encephalopathies // Rev. Neurol. 2004. № 38. P. 1083–1089.
8. Brahmi N. et al. Neurological sequelae after acute carbonyl monoxide poisoning: from physiology to clinical presentation // Resuscitation. 2011. Vol. 20. № 5. P. 452–456.
9. Drewry A., Huang Y. L., Sames C. The clinical toxicology of carbon monoxide // Toxicology. 2003. Vol. 187. № 1. P. 25–37.
10. Gorman D. et al. The clinical toxicology of carbon monoxide // Toxicology. 2003. Vol. 187. № 1. P. 25–38.
11. Hampson N. B. Emergency department visits for carbon monoxide poisoning in the Pacific Northwest // J. of Em. Med. 1998. Vol. 16. № 5. P. 695–698.

12. *Hantson P., Duprez T.* The value of morphological neuroimaging after acute exposure to toxic substances // *Toxicol. Rev.* 2006. Vol. 25. № 2. P. 87–98.

13. *Lee M. S., Marsden C. D.* Neurological sequelae following carbon monoxide poisoning clinical course and outcome according to the clinical types and brain computed tomography scan findings // *Movement Disorders.* 1994. № 5. P. 550–558.

14. *Quan L. et al.* Intranuclear ubiquitin immunoreactivity in the pigmented neurons of the substantia nigra in fire fatalities // *Int. J. of Leg. Med.* 2001. Vol. 114. № 6. P. 310–315.

15. *Uemura K. et al.* Apoptotic and necrotic brain lesions in a fatal case of carbon monoxide poisoning // *Forensic. Science Int.* 2001. Vol. 116. № 3. P. 213–219.

## РЕЗЮМЕ

*Л. В. Петров, И. Ю. Салова*

**Характеристика очаговых изменений головного мозга при остром отравлении окисью углерода**

На основании собственных 44 судебно-медицинских исследований случаев отравлений окисью углерода (СО), закончившихся смертью в стационаре, изучены условия, способствующие развитию ишемических некрозов головного мозга и их преимущественная локализация. Установлено, что ведущими факторами, способствующими развитию ишемических некрозов,

являются длительность пребывания пострадавших в атмосфере с повышенным содержанием СО и время, прошедшее от момента удаления пострадавшего от источника СО до начала оказания специализированной медицинской помощи. При этом преобладают симметрично расположенные ишемические очаги в подкорковых ядрах.

**Ключевые слова:** окись углерода, судебная медицина, ишемические некрозы головного мозга.

## SUMMARY

*L. V. Petrov, I. Y. Salova*

**Description of the nidal alterations in the cerebrum in acute carbon monoxide poisoning**

The authors describe the conditions promoting development of ischemic necroses in the cerebrum and their preferential localization on the basis of their own investigation of CO fatal poisoning (44 cases). The main factors promoting development of ischemic necroses have been found to be the duration of staying of the victims in the atmosphere of high concentration of CO, and the length of time of their transportation from the source of CO to the place of specialized medical aid. Predominating here are the symmetrically located ischemic nidi in the subcortical nuclei.

**Key words:** carbon monoxide, forensic medicine, cerebrum ischemic necroses.

© М. Г. Рыбакова, И. А. Кузнецова, 2012 г.  
УДК 616.1-036.885-092

**М. Г. Рыбакова, И. А. Кузнецова**

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Кафедра патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В настоящее время общепризнано, что причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) может быть различная сердечно-сосудистая патология (ССС), ведущее место среди которой занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [4, 9]. Среди всех причин ВСС ИБС составляет до 80%, а до 15% – некоронарогенные заболевания, в том числе первичные и вторичные кардиомиопатии, миокардиты, кардионейропатии [2–4, 7, 9, 10]. Повреждения в миокарде могут протекать по механизмам некроза и апоптоза, тем не менее роль программированной клеточной гибели в патогенезе заболеваний сердца с развитием ВСС остается не вполне изученной [1, 5]. Идентификация морфологических маркеров апоптоза может способствовать более глубокому представлению об изменениях в миокарде при ВСС у больных с различной патологией сердечно-сосудистой системы.

Существуют заболевания с вовлечением ССС, обуславливающие развитие ВСС, патогенетические механиз-

мы которых спорны [11, 13–15]. В частности, отложения амилоидных депозитов в сердце определяют многообразие структурно-функциональных изменений при AL-амилоидозе (АЗ), что приводит к различным клиническим проявлениям с возможным внезапным летальным исходом. Предполагается, что растворимые префибриллярные агрегаты амилоида, находящиеся в равновесии с его фибриллярной формой, способны запускать апоптоз и обеспечивать прямое цитотоксическое действие. Префибриллярные агрегаты, обладая низкой устойчивостью, взаимодействуют с мембранами клеток через открытые гидрофобные участки, дестабилизируя ее. Возможно, данные структуры имеют аминокислотные последовательности, похожие на лиганды для мембранных рецепторов, нарушая работу последних. Повреждающим воздействием префибриллярных агрегатов на мембрану служит их агрегация с формированием структур, напоминающих поры, которые встраиваются в мембрану кардиомиоцитов и нарушают клеточный ионный гомеостаз. При этом дисбаланс ассоциированных с мембраной протеинов способствует продукции свободных радикалов (НАДФН-оксидаза и цитохром P450-редуктаза), что приводит к оксидативному стрессу и увеличению концентрации внутриклеточного кальция [12]. Выраженные ионные нарушения могут составлять основу электрической нестабильности сердца и, соответственно, вызывать ВСС [6, 8]. Непосредственными финальными механизмами ВСС являются фибрилляция желудочков, «первичная» асистолия и электромеханическая диссоциация [2, 9].



**Целью** настоящего исследования явилось выявление апоптоза и внутренних механизмов его регуляции в высокодифференцированной ткани миокарда при различных вариантах ВСС больных ИБС, первичными и вторичными кардиомиопатиями.

Проведен клинико-морфологический анализ 76 случаев ненасильственной смерти людей, умерших в течение 6 часов от начала сердечного приступа или внезапно. В клинической документации оценены пол, возраст, причина смерти больных, а в протоколе вскрытия – стадия и степень атеросклероза артерий сердца, наличие гипертрофии и рубцовых изменений миокарда. Выделены группы исследования: 1 группа – ИБС, 2 группа – различные фенотипы первичных кардиомиопатий, 3 группа – системный амилоидоз (AL). Отобраны случаи со сходной топографией зоны повреждения – субэндокардиальной и трансмуральной областей задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Контролем служил миокард умерших людей, причиной смерти которых явилось кровоизлияние в головной мозг. Для исследования применяли гистологические окраски гематоксилином и эозином, гематоксилином – основным фуксином – пикриновой кислотой (ГОФП) по Lie, пикрофуксином по ван Гизону, конго красным, иммуногистохимические реакции с моноклональными антителами к десмину, p53, bax, cyp32, bcl2, κ, λ, Р-компоненту амилоида (фирмы «ДАКО»), поляризационная микроскопия, морфометрический и статистический методы. Для регистрации апоптозноизмененных кардиомиоцитов использовали TUNEL-метод, основанный на выявлении формирующихся разрывов ДНК вследствие активации эндонуклеаз.

На основании сравнительного анализа клинических данных, обзорной микроскопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, основным фуксином по Ли, поляризационной микроскопии и ИГХ-реакции с антителами к десмину были выделены следующие подгруппы в 1 группе исследования в зависимости от времени, прошедшего от начала болевого синдрома до биологической смерти: 0–1 час, 1–3 часа, 3–6 часов, 12–24 часа и более 24 часов. Учитывая малоинформативность морфологических проявлений повреждения зоны ишемии первых двух подгрупп, материалом исследования служили образцы миокарда, изменения в котором зарегистрированы электрокардиографически.

Многими исследователями отмечается большая прогностическая ценность возрастного критерия у лиц, входящих в группу риска в отношении ВСС, у больных с ИБС. В проведенном исследовании соотношение мужчин и женщин составляло 5:1, средний возраст 62 года. Причем в возрасте до 55 лет внезапная коронарная смерть преобладает у мужчин, в возрасте от 55 до 65 лет происходит выравнивание между мужчинами и женщинами в соотношении 1:1, а после 65 лет происходит увеличение смертности среди женщин. Во всех случаях отмечался неравномерный атеросклеротический стеноз коронарных сосудов от 50 до 80 %, признаки тромбоза не описаны. Во всех наблюдениях описана гипертрофия сердца ( $420 \pm 35$  г)

с дилатацией полости левого желудочка. У 30 % внезапно умерших людей отмечен очаговый кардиосклероз в задне-перегородочной области – зоне локализации проводящих путей сердца.

В миокарде умерших людей в течение 6 часов от начала болевого сердечного приступа выявлены острые ишемические повреждения кардиомиоцитов (субсегментарные контрактуры, внутриклеточный миоцитоллиз и глыбчатый распад миофибрилл) на фоне отека интерстиция миокарда и расстройства кровообращения в виде неравномерного кровенаполнения капилляров миокарда, диапедезных кровоизлияний из расширенных сосудов. В 40 % наблюдений было обнаружено сочетание контрактурных повреждений кардиомиоцитов с диссоциацией мышечных волокон, а в 45 % наблюдений была определена волнообразная деформация кардиомиоцитов. Максимальный объем изменений в кардиомиоцитах, индуцированных ишемией, выявлен к 6–12 часам от начала болевого синдрома. При этом отмечалась гетерогенность повреждения сердечной мышцы – ишемизированные фрагменты располагались диффузно и локализовались преимущественно вокруг сосудов с косвенными признаками спазма.

При исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, а также методом по Ли, ярких классических морфологических признаков апоптоза не выявлено. Подвергшиеся апоптозу кардиомиоциты вследствие ишемии погибают без типичной конденсации хроматина, но с выраженной деградацией ДНК. «Пузырчатость» ядерной мембраны – один из существенных морфологических признаков программированной клеточной гибели – наблюдается редко. Обращают на себя внимание КМЦ с увеличенной цитоплазмой и набухшими гиперхромными ядрами, представленными скоплением разнокалиберных округлых телец, окруженных мембраной. Такие изменения фиксировались на ранних стадиях ишемии и достигали максимального значения к 6-ти часам от начала болевого синдрома.

Программированная клеточная гибель в миокарде, констатированная TUNEL-методом, протекает асинхронно. Апоптозно-измененные кардиомиоциты рассеяны диффузно либо расположены группами. Выявлена закономерность распределения апоптоза в миокарде при ишемии в зависимости от времени болевого синдрома – при ВСС мышечные клетки с апоптозноизмененными ядрами расположены мозаично и чередуются с группами неизменных кардиомиоцитов. Максимальный апоптозный индекс в миокарде людей, страдавших ИБС и умерших внезапно, зарегистрирован к 6-ти часам от начала болевого стенокардитического синдрома. При появлении четкой зоны ишемии и некроза (болевого синдром 24 часа и более) апоптозноизмененные кардиомиоциты локализовались группами вокруг зоны повреждения. Следует отметить, что показатели апоптозного индекса падали с увеличением срока инфаркта и появлением нейтрофильно-макрофагальной инфильтрации.

Выявлены положительные корреляционные связи между апоптозным индексом и площадью контрактурных изменений в ишемической стадии инфаркта миокарда. При исследовании препаратов, обработанных TUNEL-методом, зоны с контрактурными повреждениями мышечных клеток и апоптозноизмененные кардиомиоциты совпадали. Вероятно, апоптоз и контрактурные изменения могут являться проявлениями одной цепи повреждений, развивающихся в миокарде вследствие ишемии и приводящих к развитию острой миокардиальной недостаточности и, соответственно, ВСС.

Максимальные показатели экспрессии *cpr32* определены к 6-ти часам от начала болевого синдрома, причем реакция носила мозаичный характер и была более интенсивной в кардиомиоцитах с конденсированным хроматином в ядрах. Между показателями интенсивности экспрессии *cpr32* и апоптозным индексом установлена умеренная положительная корреляционная связь.

Экспрессия гена *p53* выявлялась лишь в единичных кардиомиоцитах людей, умерших внезапно. Некоторые авторы связывают активацию гена *p53* с регулированием гипоксия-индуцированного апоптоза в кардиомиоцитах. Кроме того, белок *p53* способен увеличивать транскрипцию *bax* и подавлять *bcl2*, а также может оказывать влияние на ренин-ангиотензивную систему. Данные наших исследований не подтверждают принципиального значения *p53*-индуцированного апоптоза в кардиомиоцитах при ишемии.

Экспрессия гена *bcl2* обнаружена в цитоплазме кардиомиоцитов, расположенных преимущественно вокруг зоны ишемии, что можно расценивать как немаловажный патофизиологический процесс при гипоксии, защищающий миоциты от гибели путем апоптоза. Особенностью полученных результатов явилась экспрессия белка *bcl2* в декомпенсированных кардиомиоцитах, которым требуется сверхэкспрессия антиоксидантного антигена, блокирующего апоптоз в миоцитах и повышающего устойчивость к действию индукторов программированной клеточной гибели.

Нарастание интенсивности экспрессии антигена *bax* отмечена к 6-ти часам от начала болевого синдрома, при этом выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь в этой группе с экспрессией белка *bcl2*. Отрицательная умеренная корреляционная связь определена и между показателями интенсивности экспрессии *bax* и *bcl2* в перинфарктной области в миокарде умерших людей с болевым синдромом длительностью около 24 часов. С прогрессированием повреждения и появлением лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрации экспрессия данных антигенов снижалась.

В группе больных, страдавших первичной кардиомиопатией (гипертрофической, дилатационной, аритмогенной правожелудочковой) и умерших внезапно, при морфологическом исследовании подтверждены различные фенотипы заболеваний на основании существующих современных критериев данной патологии [2–4]. В миокарде при всех вариантах кардиомиопатий выявлены единич-

ные мышечные клетки с выраженным ядерным полиморфизмом и косвенными морфологическими признаками программированной клеточной гибели с особенностями протекания ее в кардиомиоцитах – отсутствием пузырчатости ядерной мембраны и типичной конденсации хроматина, но с наличием выраженной деградации ДНК. Апоптозноизмененные кардиомиоциты располагались диффузно.

Диагноз AL-амилоидоза был подтвержден морфологически при наличии масс в миокарде с типичными свойствами амилоида – конго-положительных с эффектом двойного лучепреломления в поляризованном свете, наличии дискразии (соотношение  $k = 7:1$ ) и обязательной экспрессии Р-компонента амилоида. Средний возраст умерших составил 62 года, доминировали мужчины. Первичный амилоидоз клинически характеризовался постепенным нарастанием бивентрикулярной миокардиальной недостаточности с сохранной или сниженной в различной степени функцией левого желудочка сердца. У 3-х больных смерть наступила внезапно во сне, у 2-х – внезапно после кратковременной потери сознания, в 4-х случаях причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии. Во всех наблюдениях была отмечена кардиомегалия с массой сердца в среднем  $470,0 \pm 20,0$  г, толщиной стенки левого желудочка  $2,1 \pm 0,3$  см, правого –  $0,5 \pm 0,1$  см. Полости сердца расширены, хотя дилатация полостей выражена по-разному – от умеренной до значительной. Миокард при AL-амилоидозе плотный, темно-красный с множественными диффузными белесоватыми и желтоватыми выступающими и западающими очагами. При гистологическом исследовании были типичны массивные отложения амилоидных депозитов во всех отделах сердца с превалированием межмышечной и периваскулярной их локализации. Амилоидные массы отодвигают мышечные клетки, вызывая их неравномерное перерастяжение. Глыбчатые массы амилоида располагались не только вокруг сосудов всех калибров и типов, но и в их стенке равнозначно в правых и левых отделах сердца. Амилоидные массы в небольшом количестве располагались минимально и в интерстиции между кардиомиоцитами. В 3-х наблюдениях мелкие амилоидные депозиты определялись в волокнах проводящей системы сердца.

Апоптоз в кардиомиоцитах при AL-амилоидозе не обнаружен. Выявлена лишь минимальная экспрессия гена *bcl2* в перерастянутых кардиомиоцитах, расположенных вокруг массивных амилоидных масс. Экспрессия антигена *cpr32*, *bax* и *p53* полностью отсутствует.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают участие апоптоза в повреждении кардиомиоцитов при ишемии. Преобладание программируемой клеточной гибели в первые 6 часов от начала болевого приступа может быть основой электрической нестабильности миокарда и причиной ВСС при ишемии. Учитывая, что ткань миокарда является функциональным синцитием, можно предполагать, что диффузное и мелкоочаговое распределение апоптозноизмененных кардиомиоцитов является морфологическим обоснованием превалирова-

ния у больных в клинической картине нарушений ритма, а также может представлять собой структурную основу электрической нестабильности сердца с развитием фатальных аритмий. Нарушения ритма и, в первую очередь, фибрилляция желудочков являются одной из основных причин ВСС. Очаговая локализация апоптозноизмененных кардиомиоцитов в периинфарктной зоне, возможно, способна расширить зону некроза. Наличие единичных апоптозноизмененных кардиомиоцитов при первичных кардиомиопатиях приводит к регенераторно-пластической недостаточности сердца с последующей гибелью миоцитов. Вероятно, у данных больных апоптоз максимально измененных кардиомиоцитов с выраженным полиморфизмом ядер выполняет в большей степени компенсаторно-приспособительные функции для сохранения жизнеспособности других мышечных клеток сердца. Тем не менее нарушения пластического обеспечения кардиомиоцитов и, как следствие, угнетение их внутриклеточной регенерации может составлять патогенетическую основу значительно числа кардиомиопатий и быть причиной ВСС.

Отсутствие апоптоза в кардиомиоцитах, расположенных вокруг амилоидных масс при системном амилоидозе, подчеркивает антигенную мимикрию амилоида и его невосприимчивость окружающими мышечными клетками. Развитие ВСС у больных, страдавших первичным амилоидозом, возможно при вовлечении в патологический процесс проводящей системы сердца с возникновением различных нарушений ритма.

Таким образом, современный подход к изучению механизмов гибели кардиомиоцитов позволил представить разную степень участия апоптоза в ВСС, обусловленную ИБС, первичными или вторичными кардиомиопатиями. Программированная клеточная гибель миоцитов является немаловажным патогенетическим фактором в развитии ВСС и в первые часы ишемии представляет преобладающую форму смерти кардиомиоцитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Залеский В. Н., Гавриленко Т. Н., Фильченков А. А. Апоптоз при ишемии/реперфузии миокарда // *Врачебное дело*. 2002. № 1. С. 8–15.
2. Кактурский Л. В. Внезапная сердечная смерть. М., 2000. 270 с.
3. Кактурский Л. В. Внезапная сердечная смерть: современное состояние проблемы // *Архив патологии*. 2005. № 3. С. 8–11.
4. Кактурский Л. В., Рыбакова М. Г., Кузнецова И. А. Внезапная сердечная смерть // *Библиотека патологоанатома*. 2007. С. 87.
5. Луциников Е. Ф., Загребин В. М. Гибель клеток: апоптоз. М.: Медицина, 2001. 190 с.
6. Новиков В. П. Инфаркт миокарда: патогенез, фармакотерапия, профилактика. СПб.: Лань, 2000. 336 с. (Мир медицины).

7. Стратий В. Н. Внезапная смерть в структуре летальности при сердечно-сосудистых заболеваниях на догоспитальном этапе // *Скорая мед. помощь*. 2003. № 2. С. 43–44.

8. Целлариус Ю. Г., Семенова Л. А., Непомнящих Л. М. Очаговые повреждения и инфаркт миокарда. Световая, поляризационная и электронная микроскопия. Новосибирск, 1980. 72 с.

9. Цфасман А. З. Внезапная сердечная смерть (и ее профессиональные аспекты). М.: МЦНМО, 2003. 302 с.

10. Fagundes M. L. et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle. Predictive value of Q-T interval dispersion to assess arrhythmogenic risk and sudden death // *Arg. Bras. Cardiol*. 2000. № 75 (2). P. 115–124.

11. Gil V. M. Myocardial viability in ischemic ventricular dysfunction // *Rev. Port Cardiology*. 1999. Vol. 18. № 4. P. 17–22.

12. Keyur B. et al. Amyloidosis and the Heart // *Arch. Intern. Med*. 2006. № 166. P. 1805–1813.

13. Kushwaha S. S., Fallon J. T., Fuster V. Restrictive cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med*. 1997. Vol. 336. № 4. P. 267–275.

14. Roberts R. Molecular genetics: cardiac disease and risk-related genes // *Clin. Cardiol*. 1995. Vol. 18 (Suppl. IV). P. 13–19.

15. Tamburro P., Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. Heart J*. 1992. Vol. 124. P. 1035–1045.

## РЕЗЮМЕ

М. Г. Рыбакова, И. А. Кузнецова

### Патогенетические механизмы внезапной сердечной смерти

Проведен анализ роли апоптоза кардиомиоцитов в развитии внезапной сердечной смерти больных, страдавших ИБС, первичными и вторичными кардиомиопатиями. Программированная клеточная гибель миоцитов является немаловажным патогенетическим фактором в развитии ВСС и в первые часы ишемии представляет преобладающую форму смерти кардиомиоцитов. Первичные кардиомиопатии характеризуются наличием единичных апоптозноизмененных мышечных клеток сердца с выраженными признаками полиморфизма. При AL-амилоидозе апоптоз в кардиомиоцитах, расположенных вокруг массивных амилоидных отложений, отсутствует. Развитие ВСС у больных с системным амилоидозом возможно при вовлечении в патологический процесс проводящей системы сердца.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, кардиомиоциты, апоптоз.

## SUMMARY

M. G. Rybakova, I. A. Kuznetsova

### Pathogenetic basis of sudden cardiac arrest

The paper deals with the role of cardiomyocyte apoptosis in sudden cardiac arrest (SCA) in the patients with ischemic heart disease, and with primary and secondary cardiomyopathy. Programmed apoptosis of myocytes is a significant pathogenetic factor in the development of SCA and during the first hours of ischemia it is the predominant form of cardiomyocyte apoptosis. Primary cardiomyopathy is characterized by the presence of isolated apoptosis changed cardiac muscle cells with pronounced signs of polymorphism. In AL amyloidoses there were no signs of apoptosis in cardiomyocytes around massive amyloid deposits. In the patients with systemic amyloidoses sudden cardiac arrest is possible only in case of the cardiac conduction system pathology.

**Key words:** sudden cardiac arrest, cardiomyocytes, apoptosis.

© О. Д. Ягмуров, А. Е. Сафрай, Н. А. Кузнецова, 2012 г.  
УДК 616-097-022:577.74]-079.6

**О. Д. Ягмуров, А. Е. Сафрай,  
Н. А. Кузнецова**

## **ПРАКТИКА ПОСМЕРТНЫХ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТРУПОВ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛЮДЕЙ**

Кафедра судебной медицины и правоповедения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Ленинградское областное бюро судебно-медицинской экспертизы

### **ВВЕДЕНИЕ**

ВИЧ-инфекция по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем медицинского, демографического и экономического значения в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности. За необычайно короткое время она охватила все континенты и стала проблемой номер один для ВОЗ и ООН, оттеснив на второй план такие заболевания, как рак и сердечно-сосудистые заболевания [5].

В то же время диагностика ВИЧ-инфекции на трупном материале крайне затруднительна в силу с неспецифичности и полиморфности структурных и органных проявлений, а также возможности ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов при исследовании трупной крови методом иммуноферментного анализа [1, 4].

В связи с этим **целью** исследования явился анализ результатов трупного материала на ВИЧ-инфекцию.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектами, составившими основу исследования, были трупы лиц, отобранные по следующим критериям:

- наличие в предварительных сведениях информации о ВИЧ-инфекции или подозрения на нее;
- отравления наркотическими веществами;
- указание на употребление наркотических веществ;
- смерть лиц в возрасте 15–50 лет от следующих заболеваний: туберкулез, пневмония, гепатиты и цирроз печени, иные инфекционные заболевания;
- смерть лиц без определенного места жительства (БОМЖ);
- убийства;
- самоубийства лиц моложе 40 лет.

Для обнаружения антител к ВИЧ в практике Ленинградского областного бюро судебно-медицинской экспертизы кровь от трупов лиц, прошедших критерии отбора и попадающих в группу риска, исследуется методом иммуноферментного анализа (ИФА). Верификация результатов ИФА другими лабораторными методами не проводится [1].

Проведен анализ 113 случаев за 3 месяца 2011 г., в которых результат ИФА был положительным. Из этих случаев только 70% оказались в группе риска.

Также обобщены и проанализированы данные из обстоятельств дела, заключения судебно-гистологических, судебно-химических и судебно-биологических исследований.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Предварительная информация, известная из обстоятельств дела на момент вскрытия, имелась лишь у 38 трупов.

Из них почти в 40% случаев были указания на употребление алкоголя либо непосредственно перед смертью, либо на протяжении длительного периода. В 26% случаев имелось указание на ВИЧ-инфицирование (из них половина – 13% – это наличие ВИЧ-инфекции у наркоманов и 8% – сочетание ВИЧ с туберкулезом и гепатитом). 18% составили лица БОМЖ. В 13% случаев на момент вскрытия было известно об употреблении лицом только наркотических средств, и лишь в 6% имелись данные о наличии туберкулеза и гепатита без информации о ВИЧ-инфицировании.

Среди инфицированных соотношение мужчин и женщин составило 4:1. Причем это соотношение оставалось относительно стабильным во всех возрастных категориях.

Несмотря на то, что были представлены люди разных возрастных групп и возраст погибших колебался от 18 до 82 лет, основную массу составили лица моложе 45 лет (87%). 10% пришлось на возраст 45–59 лет и 3% – более 75 лет.

Детально рассматривая группу до 45 лет, мы отметили почти одинаковое количество наблюдений в возрастных группах 25–34 года (49%) и 35–44 года (42%), и лишь менее десятой части приходится на лица моложе 25 лет (9%). Средний возраст ВИЧ-инфицированного, по нашим данным, составляет 34 года.

По причинам смерти ВИЧ-инфицированные распределились следующим образом: в 22% случаев выносилось то или иное инфекционное заболевание. 28% пришлось на смерть в результате травм, причем 20 из 28% – это травмы в состоянии алкогольного или наркотического опьянения. Случаи асфиксии, среди которых имелись повешение, аспирация рвотных масс и утопление, а также скоропостижная смерть от соматических заболеваний (ХИБС, разрыв аневризмы сосуда мозга) составили 9 и 7% соответственно. Треть случаев – 33% – представлена отравлениями.

При более детальном рассмотрении случаев отравлений установлены их виды и частота встречаемости. Одну четвертую часть (25%) всех отравлений составило острое отравление алкоголем, 17% пришлось на отравления наркотическими веществами, и 30% – это сочетание алкоголя и наркотических средств. Необходимо отметить, что во всех случаях судебно-химический анализ идентифицировал наркотические вещества, которыми оказались морфин и метадон. В 28% случаев в диагнозе как причина смерти фигурирует хроническая алкогольная интоксикация.

Из инфекционных заболеваний по 24 % пришлось на пневмонии и туберкулез, по 16 % – сепсис, непосредственно СПИД и воспалительные заболевания сердца, и лишь 4 % – это гепатиты и циррозы.

Указанные заболевания являются наиболее характерными оппортунистическими инфекциями ВИЧ [2, 3]. Но лишь в 4 из 113 случаев (3,5 %) ВИЧ в стадии СПИД зафиксирован в качестве основного заболевания, тогда как именно этот диагноз должен выставляться в подобных ситуациях.

При анализе причин смерти в различных возрастных категориях, установлено, что в группе старше 45 лет вдвое снижается доля отравлений по сравнению с более молодыми лицами (35 и 17 % в группах «до 45 лет» и «45–59 лет» соответственно). Эти отличия связаны с изменением состава отравлений. Почти вдвое увеличивается процент травм (28 % и 50 % «до 45 лет» и «45–59 лет» соответственно). И несколько снижается частота встречаемости инфекционных заболеваний (23 и 17 % соответственно в группах «до 45 лет» и «45–59 лет»). Частота случаев смерти в результате асфиксии и от различных соматических заболеваний остается относительно стабильной (6, 8 и 7, 8 % в группах «до 45 лет» и «45–59 лет» соответственно).

При детальном рассмотрении группы лиц моложе 45 лет отмечено, что растет частота встречаемости наступления смерти от инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных, заразившихся в молодом возрасте (13, 21, 27 % в группах «до 25 лет», «25–34 года», «35–44 года» соответственно). Доля смертей в результате асфиксии, напротив, снижается с увеличением возраста (13, 8 и 2 % в группах «до 25 лет», «25–34 года», «35–44 года» соответственно). Отравления и травмы, по нашим данным, встречаются относительно одинаково часто в данных возрастных категориях (травмы – 24, 29, 27 %, отравления – 37, 36, 37 % в группах «до 25 лет», «25–34 года» и «35–44 года» соответственно).

Проанализирована частота встречаемости отдельных синдромов и нозологий по результатам судебно-гистологических исследований. Это позволило составить относительно полную картину встречаемости заболеваний (как основных, так и сопутствующих) у ВИЧ-инфицированных лиц.

Почти в  $\frac{2}{3}$  случаев отмечены изменения печени – стеатоз (33 %) и гепатиты (31 %) различной степени активности. Эти данные указывают на токсическое и инфекционное поражение печени. К сожалению, в практике судебно-медицинского исследования не применяются методы типирования гепатитов, что не позволяет установить их этиологию. В меньшем количестве наблюдений отмечались различные инфекционные заболевания легких (пневмония – 11 %, туберкулез – 3 %, плевриты – 3 % и абсцессы легких – 1 %), оболочек мозга (менингиты, арахноидиты – 10 %), сердца (миокардиты, перикардиты – 5 %) и почек (пиелонефрит, нефрит – 3 %).

Таким образом, условный «портрет» среднестатистического ВИЧ-инфицированного в Ленинградской области

таков: это мужчина в возрасте около 30 лет, употребляющий алкоголь и/или наркотики, страдающий вирусным гепатитом и зачастую тем или иным инфекционным заболеванием, характерным для проявления ВИЧ III–IV стадии.

## ВЫВОДЫ

1. Применяемый в бюро метод определения ВИЧ-инфекций на трупном материале является достаточно эффективным.

2. Содержание групп риска в Ленинградской области в целом соответствует рекомендациям ВОЗ [5].

3. Выявление положительного результата ИФА у лиц, не входящих в группу риска, диктует необходимость:

а) пересмотра критериев отбора лиц в группу риска;

б) расширения практики применения ИФА до 100 % и внедрения этого исследования в обязательном порядке, наряду с исследованиями крови и мочи на наличие алкоголя.

4. Следует включить в обязательную методику проведения исследований трупного материала на ВИЧ-инфекцию, помимо ИФА, один из подтверждающих дополнительных методов: ПЦР, иммуноблоттинг, иммуногистохимическое фенотипирование. Это позволит решать сложные проблемы дифференциальной диагностики скрытых и сочетанных с другими заболеваниями форм ВИЧ-инфекции, возникающие при исследовании трупного материала.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Веревочкин С. В. и др.* Программа контроля качества скрининга на антитела ВИЧ в России. Три года работы // Иммунология. 1997. № 2. С. 18–21.
2. ВИЧ-ассоциированные заболевания легких: конспект врача // Мед. газета. 1998. № 45. С. 7.
3. *Волкова К. И., Кокосов А. Н.* СПИД и туберкулез в свете возросшей наркомании // Клин. мед. 1999. № 2. С. 7–12.
4. *Дмитриев В., Шейбак В. В.* Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции (СПИДа) // Военно-мед. журн. 1997. № 6. С. 22–26.
5. СПИД-проблема общенациональная (материалы круглого стола) // Рос. мед. вести. 1998. № 1. С. 4–18.

## РЕЗЮМЕ

*О. Д. Ягмуров, А. Е. Сафрай, Н. А. Кузнецова*

**Практика посмертных судебно-медицинских исследований трупов ВИЧ-инфицированных людей**

Работа посвящена анализу результатов трупного материала на ВИЧ-инфекцию. Проведен анализ 113 случаев за 3 месяца 2011 г., в которых методом иммуноферментного анализа были обнаружены антитела к ВИЧ. Также обобщены и проанализированы данные из обстоятельств дела, заключения судебно-гистологических, судебно-химических и судебно-биологических исследований. Получены результаты, подтверждающие эффективность применяемого в ЛОБСМЭ метода определения ВИЧ-инфекции на трупном материале и говорящие о соответствии содержания групп риска в Ленинградской области рекомендациям ВОЗ.

**Ключевые слова:** судебная медицина, ВИЧ-инфекция, посмертная диагностика, иммуноферментный анализ.

**SUMMARY***O. D. Yagmurov, A. E. Safray, N. A. Kuznetsova***The practice of post-mortem forensic examination of HIV-infected subjects**

The paper deals with the results of cadaveric material investigation for HIV infection carried out on 113 cases within 3 months in 2011. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) revealed antibodies to HIV.

The data from the legal proceedings of the cases, the conclusions of the forensic histology, forensic chemistry, and forensic biology examinations were compiled and analyzed. The data obtained confirm the efficiency of the methods used by Leningrad Region Bureau of Forensic Medical Expertize for identification of HIV infection in cadaveric material and prove their compliance with the World Health Organization recommendations.

**Key words:** forensic medicine, HIV infection, post-mortem diagnostics, immunosorbent assay.

© Р. В. Петров, 2012 г.  
УДК 616.715.22:343.977.33

**Р. В. Петров****ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛИЧНОСТИ ПО ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ОСОБЕННОСТЯМ ТУРЕЦКОГО СЕДЛА ЧЕРЕПА**

Кафедра судебной медицины и правопедения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время в мире увеличивается количество различных чрезвычайных ситуаций – природных стихийных бедствий и техногенных катастроф, нарастает количество региональных военных конфликтов и террористических актов, сопровождающихся массовыми человеческими жертвами. В связи с этим идентификация личности является одной из актуальных проблем в современной судебной медицине [3].

При техногенных катастрофах и авариях, где поражающим фактором является взрывная волна или высокая температура, часто сохранными остаются лишь кости скелета, а иногда и их фрагменты, которые и становятся объектами судебно-медицинской экспертизы.

Для отождествления личности неизвестного человека предложено большое количество разнообразных методов – по внешним признакам, стоматологическому статусу, дактилоскопическая экспертиза, идентификация по костным останкам, генетические методы. Использование их в комплексе позволяет с достаточно высокой вероятностью устанавливать тождество между представленными на исследование останками и личностью неизвестного человека.

Костная система тесно взаимодействует с жизнедеятельностью всего организма, отражая его дифференцировку на различных стадиях развития. Кроме того, костная система является объектом прижизненного рентгенологического исследования и наименее всего подвержена воздействию временного фактора, что и используется при идентификационных исследованиях [2, 3, 5].

Предпринимались попытки использования отдельных особенностей строения турецкого седла в качестве кри-

терия отождествления личности [2, 4]. Было отмечено, что форма турецкого седла в популяции отличается большой вариабельностью и в основном зависит от величины сагиттального и вертикального размеров седла и кривизны спинки – особенностей, хотя и меняющихся с возрастом, но все же у каждого человека весьма своеобразных. Учитывая все эти особенности, можно утверждать, что форма турецкого седла является одной из индивидуальных особенностей скелета, которая может служить для отождествления личности в судебно-медицинских целях [2, 4].

Учитывая строение этого костного образования, особенности его развития и рентгенологическую картину, в качестве основных идентифицирующих признаков можно выделить вертикальный и сагиттальный размеры, площадь и форма седла, индекс седла (отношение вертикального размера к сагиттальному), индекс «турецкое седло/череп», особенности спинки седла и т. д. Кроме того, признаками, не изменяющимися в течение жизни человека, являются размеры угла спинки седла и сфеноидального углов. Своеобразие величин указанных углов в области основания черепа (начиная с 4 лет) не зависит ни от пола, ни от возраста. Также индивидуально соотношение между турецким седлом и степенью пневматизации пазухи основной кости в сочетании с ее площадью. Кроме того, форма турецкого седла не зависит от соотношений между размерами черепа. Иначе говоря, долихо-, мезо-, брахи- и гипербрахицефалия не определяют ни размеры, ни его формы [4].

Такие особенности турецкого седла, как большое количество признаков, имеющих количественные характеристики, неизменность многих из них на протяжении жизни, наличие половых различий, позволяют предполагать возможность их комплексной оценки для целей идентификации личности [1, 2, 6].

Задачей данного исследования является выбор оптимального количества размерных характеристик, позволяющих с высокой точностью проводить идентификацию личности по черепу.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектами исследования послужили 52 телерентгенограммы, выполненные в боковой проекции в стандартной боковой укладке. Критериями правильности технических условий съемки и правильности укладки служили четкость выявления костной структуры, четкость и резкость

изображения контуров костей, а также степень совмещения деталей изображения костей основания правой и левой половин черепа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе мы измеряли сагиттальный размер как наибольший переднезадний размер дна турецкого седла. Сагиттальный размер брался на протяжении *planum sphenoidale*, а в тех случаях, когда спинка седла коротка и не достигала *planum sphenoidale*, сагиттальный размер брался ниже, но параллельно *planum sphenoidale*, и в этом случае учитывался наибольший переднезадний размер.

Вертикальный размер или глубину измеряли, определяя расстояние от середины дна турецкого седла до линии, приблизительно соответствующей диафрагме турецкого седла. Эта линия соединяла место перехода *planum sphenoidale* в дно с *proc. clinoides posteriores*. Таким образом, глубина или вертикальный размер определялся расстоянием от середины дна турецкого седла до встречи с диафрагмой турецкого седла.

Сфеноидальный угол измерялся между *planum sphenoidale* (с одной стороны) и между линией, соединяющей верхнезадний пункт спинки с базионом (передне-средняя точка края большого затылочного отверстия). Полученные результаты варьировали: вертикальный размер – от 4 до 10 мм; сагиттальный размер – от 6 до 14 мм; сфеноидальный угол – от 96° до 170°.

Затем проводились измерения между следующими опорными точками: точка А – бугорок седла; точка В – верхушка спинки седла; точка С – ламбда, lambda (l) – неизменная точка на пересечении ламбдовидного и стреловидного швов. Расстояние оценивалось до внутренней компактной пластинки. Это расстояние определялось между ламбдой и бугорком седла (АС), а также между ламбдой и верхушкой спинки седла (ВС).

Размеры, представленные на рисунке, варьировали: АС – от 98 до 125 мм; ВС – от 92 до 112 мм.

На основании измерений сторон треугольника, образованного точками АВС, был рассчитан  $\cos \alpha$ , образованный отрезками, соединяющими точку С с точками А и В. Из двух сторон треугольника мы выбрали одну – АС, так как ее размер колеблется в наибольшем диапазоне.

Таким образом, измеряя величину угла, образованного отрезками соединяющими точку С с точками А и В, установлено, что его величина варьировала в диапазоне от 0,5° до 6°. Сопоставляя величины диапазона и инструментальную погрешность измерений ( $\pm 0,5^\circ$ ) для оценки величин угла, решено использовать значения  $\cos \alpha$ . Расчет  $\cos \alpha$  проводили по формуле:

$$\cos \alpha = \frac{(AC)^2 + (BC)^2 - (AB)^2}{2(AC) \cdot (BC)}$$

Для оценки возможных комбинаций изучаемых линейных размеров рассчитывалось их произведение, которое,

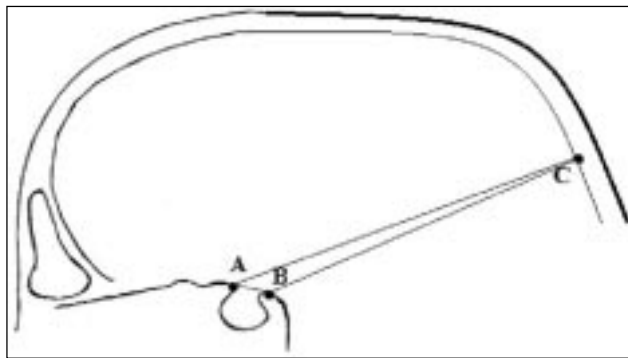


Схема турецкого седла черепа: точка А – бугорок седла; точка В – верхушка спинки седла; точка С – ламбда

согласно правилам комбинаторики, отражает возможное количество вариантов.

В наших наблюдениях количество вариантов сочетаний исследуемых размеров варьировало от 419 440 до 2 024 000, а значение  $\cos \alpha$  варьировало от 0,9948 до 0,9994.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, анализируя полученные данные, можно говорить о том, что вероятность установления принадлежности телерентгенограммы конкретному лицу составляет 1:1 604 560, при этом погрешность составляет 0,93%.

Проведенные исследования показали, что выбранные параметры, учитывая их вариабельность, большое количество комбинаций, могут быть пригодны для целей идентификации.

Величина  $\cos \alpha$  является также значимым параметром, поскольку сам угол минимально подвержен искажениям, связанным с особенностями укладки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Землянский И. Л., Виноградов А. А. Морфометрические и рентгенометрические параметры турецкого седла // Украин. мед. альманах. 2008. Т. 11. № 5. С. 66–68.
2. Майкова-Строганова В. С., Рохлин Д. Г. Кости и суставы в рентгеновском изображении. Голова. Л.: Медгиз, 1955. 476 с.
3. Пашина Г. А. Судебно-стоматологическая идентификация личности М.: Мед. книга, 2005. 157 с.
4. Пикuleв Л. А. и др. Соотношение между объемом гипофиза и объемом турецкого седла (рентгеноанатомическое исследование) // Архив АГЭ. 1970. Т. LXII. № 2. С. 99–103.
5. Сперанский В. С. Основы медицинской краниологии. М.: Медицина, 1988. 288 с.
6. Axelsson S., Storhaug K., Kjaer I. Postnatal size and morphology of the sella turcica in Williams syndrome // Eur. J. Orthod. 2004. Vol. 26 (6). P. 613–621.

## РЕЗЮМЕ

Р. В. Петров

Идентификация личности по индивидуальным особенностям турецкого седла черепа

Объектами исследования послужили 52 телерентгенограммы, выполненные в боковой проекции в стандартной боковой укладке.

Проведенные исследования показали, что выбранные параметры (вертикальный размер, сагиттальный размер, сфероидальный угол,  $\cos\alpha$ ), учитывая их вариабельность, большое количество комбинаций, могут быть пригодны для целей идентификации. Вероятность установления принадлежности телерентгенограммы конкретному лицу составляет 1:1 604 560, при этом погрешность составляет 0,93 %

**Ключевые слова:** турецкое седло, судебно-медицинская экспертиза, идентификация.

## SUMMARY

R. V. Petrov

## Personality identification by the individual structure of the sella turcica

The objects of the study were 52 roentgenograms taken in the lateral projection with the standard lateral position. The studies have shown that the chosen parameters (vertical size, sagittal size, sphenoid angle,  $\cos\alpha$ ), because of their variability and a large number of combinations may be suitable for identification purposes. The probability of identification of a particular person with a concrete roentgenogram is 1:1604560, with an error of 0.93 %

**Key words:** sella turcica, forensic medical examination, identification.

© Коллектив авторов, 2012 г.  
УДК 612.67:611.1]-092.4

О. О. Большакова, Т. Х. Юсипова,  
Г. М. Нутфуллина, И. А. Кузнецова

## ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРА- МЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИС- ТОЙ СИСТЕМЫ КРЫС В УСЛО- ВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОСТМЕНОПАУЗЫ

Кафедра факультетской терапии, кафедра патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

В постменопаузальном периоде в организме женщины происходит ряд функциональных и структурных изменений сердца и сосудов, способствующих концентрическому ремоделированию и нарушению диастолической функции левого желудочка.

Экспериментальные работы показывают, что на фоне эстрогенной недостаточности у самок гипертензивных крыс значительно увеличивается масса сердца, выраженность гипертрофии левого желудочка и фиброзные изменения миокарда за счет периваскулярного и интерстициального фиброза. У нормотензивных крыс овариоэктомия приводит к выраженному повышению массы тела, но не оказывает значимого влияния на артериальное давление и морфологические параметры сердца и сосудов [4–6]. В условиях артериальной гипертензии овариоэктомия увеличивает показатели артериального давления, способствует прогрессированию реорганизации миокарда [2, 4, 6] и нарушению диастолической функции левого желудочка по ригидному типу [1, 5]. Недостаточность женских гормонов может напрямую влиять на процессы ремоделирования миокарда, так как эстрогены ингибируют экспрессию коллагена в культуре кардиальных фиб-

робластов [3]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе ремоделирования сердца (особенно в периоде половой инволюции), имеют комплексный характер и до конца еще не изучены.

Назначение гормональной заместительной терапии в эксперименте полностью блокирует процесс замещения кардиомиоцитов фиброзной тканью [3], что подтверждает важную роль женских половых гормонов в процессе перестройки сердечно-сосудистой системы.

**Целью** нашего исследования была оценка функциональных, морфологических и морфометрических показателей миокарда у нормотензивных (линии Wistar) и гипертензивных (линии SHR) крыс в условиях искусственной менопаузы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 32-х самках крыс, из них 16 нормотензивных (линии Wistar) и 16 гипертензивных крыс (линии SHR). Все крысы были из одного питомника, в возрасте 12–13 недель, весом 180–190 г. Исследование было начато после недельного карантина. Животные содержались в стандартных условиях, включая 12-часовой световой день, со свободным доступом к пище и воде. Все крысы были разделены на 4 группы – ложнопериовариованные (линии Wistar, n=8; линии SHR, n=8), овариоэктомированные (линии Wistar, n=8; линии SHR, n=8). Билатеральная овариоэктомия выполнена с помощью забрюшинного доступа. За время эксперимента производилось взвешивание животных: в начале, через 1 месяц и через 2 месяца, т. е. в конце эксперимента. Через 8 недель у крыс с овариоэктомией завершилась гормональная перестройка, что позволило расценивать их как самок в постменопаузе. Эксперимент завершился на 9-й неделе. В конце исследования у всех животных производилось измерение артериального давления прямым методом (в сонной артерии). Сердце крыс после выведения их из опыта забирали в 10 %-й забуференный формалин. После фиксации вырезали два кусочка из миокарда: один кусочек (поперечный) в 0,2 мм от фиброзного кольца, так, чтобы срез проходил на уровне правого, левого желудочков и межжелудочковой перегородки, другой



кусочек был представлен продольным срезом стенки левого желудочка. Полученный материал ткани миокарда проводили по стандартной методике. Для гистологического и морфометрического анализа срезы тканей миокарда окрашивали гематоксилин-эозином и по Сириусу.

Полученные препараты оценивали по стандартным гистологическим критериям с подробным описанием особенностей миокарда каждого животного. Затем гистологические срезы фотографировали с помощью микроскопа Axioskop 40 и цифровой фотокамеры Pixera.

Морфометрический анализ осуществлялся в программе «Видео-тест – Морфология 5,2», с помощью ручных измерений определялась толщина стенки левого, правого желудочков и межжелудочковой перегородки. Измерения производились в микронах или микронах квадратных на поперечных срезах сердца с шагом для измерения 15–20 микрон. Определение площади мышечного компонента (левого, правого желудочков, межжелудочковой перегородки) и полостей левого и правого желудочков сердца производилось в режиме автоматизированного анализа (методика – определение площадей). Полученные результаты измерений заносились в таблицы, из которых формировалась база данных.

Средние величины морфометрических данных по каждому исследованию обрабатывали статистически в программе SPSS 19,0 for Windows. Сравнение данных производилось для двух независимых выборок по критерию Манна–Уитни. При этом учитывались только достоверные отличия в группах ( $p < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В эксперимент были отобраны животные с массой тела 180–190 гр. Измерение массы тела через 1 месяц показало достоверную прибавку в весе после овариоэктомии у животных линии Wistar и SHR по сравнению с контрольными группами. При этом у крыс линии Wistar прибавка веса была выше, чем SHR. Еще через 1 месяц (8 недель) вес крыс увеличился не столь значительно, как через 4 недели (рис. 1). По окончании эксперимента (8 недель) вес крыс всех исследуемых групп достоверно увеличился в сравнении с исходным ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что прибавка в весе у нормотензивных крыс с овариоэктомией была достоверно выше, чем у крыс гипертензивной линии.

У нормотензивных крыс в условиях овариоэктомии повышения АД не отмечено (рис. 2). В группе гипертензивных животных выявлено достоверное повышение цифр как систолического, так и диастолического АД после овариоэктомии ( $p < 0,05$ ).

При гистологическом анализе в миокарде контрольной группы крыс линия Wistar (нормотензивные ложнооперированные) отмечается, что кардиомиоциты сохраняют правильный ход мышечных волокон и поперечную

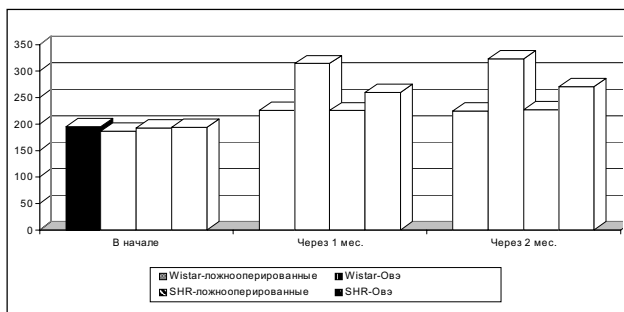


Рис. 1. Изменение массы тела у крыс в эксперименте

исчерченность. Ядра большинства кардиомиоцитов расположены в центре мышечных волокон, овальной формы или приближаются к палочковидной форме с равномерным распределением хроматина.

После овариоэктомии (линия Wistar) кардиомиоциты вытянутые, различной величины, толщина кардиомиоцитов увеличивается, увеличиваются их ядра, большинство ядер вытянутой формы, с равномерным распределением хроматина. Определяется интерстициальный и периваскулярный склероз. Больше выражен фиброз вокруг сосудов.

Группа гипертензивных крыс характеризуется правильной, волокнистой структурой ткани миокарда, сохранившейся поперечной исчерченностью. Ядра округлой и овальной формы, преимущественно с равномерным распределением хроматина, редко встречаются одиночные диплоидные ядра. Кардиомиоциты толще, чем у крыс линии Wistar (ложнооперированные), ядра значительно крупнее.

При овариоэктомии у гипертензивных крыс кардиомиоциты вытянутые, различной величины. Часть мышечных волокон гипертрофированы, их ядра различной формы (палочковидной, овальной или округлой), с глыбчатым или мелкозернистым распределением хроматина. Местами мышечные волокна ветвистые, в некоторых из них формируются беспорядочно расположенные перемычки, некоторые мышечные волокна утрачивают цилиндрическую форму и «входят» отдель-

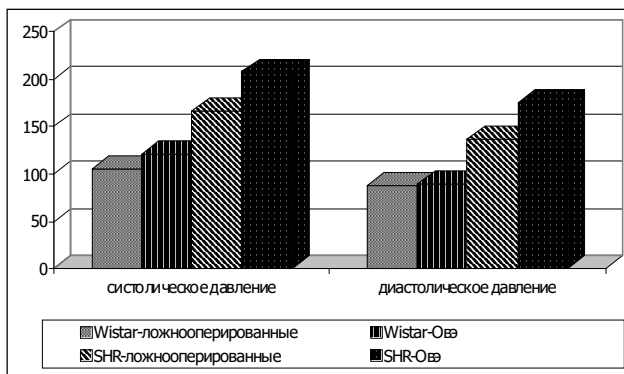


Рис. 2. Изменение артериального давления (систолическое и диастолическое)

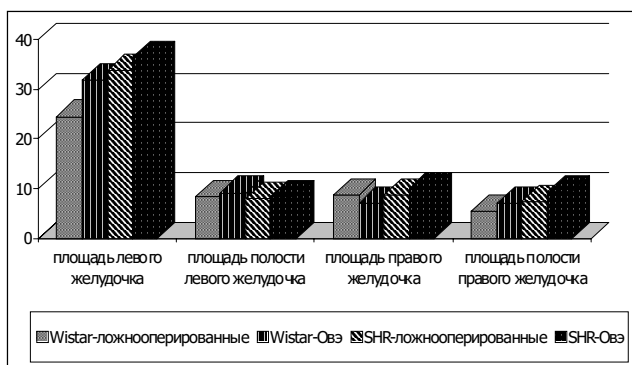


Рис. 3. Данные площади в различных отделах сердца у крыс в эксперименте

ными отростками в другое мышечное волокно. В стро-ме наблюдается умеренно выраженный отек с очаго-вым расширением межмышечных пространств. Подка-пиллярные пространства расширены преимущественно за счет разрастания нежно- и грубоволокнистой соединительной ткани. Разрастания соединительной тка-ни определяются также вокруг расширенных перивас-кулярных пространств, мышечных волокон (перимуску-лярно), встречаются мелкие очаги заместительного скле-роза. Стенка сосудов всех калибров в тонусе. В мелких сосудах артериального типа фиброз, гипертрофия глад-комышечных клеток.

Во всех группах исследования определяются измене-ния типичные для механизма острой сердечной смерти.

Морфометрический анализ выявил, что у нормотен-зивных крыс (линия Wistar) в группе с овариоэктомией по сравнению с контрольной группой достоверно увели-чились площадь мышечного компонента левого желудоч-ка сердца, площадь полости левого желудочка, толщина стенки левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки. Показатели правого желудочка сердца – площадь мышечного компонента, площадь полости и тол-щина стенки правого желудочка – после овариоэктомии не изменились (рис. 3; 4).

Изучение всех параметров в совокупности у каждой крысы линии Wistar показало, что после овариоэктомии

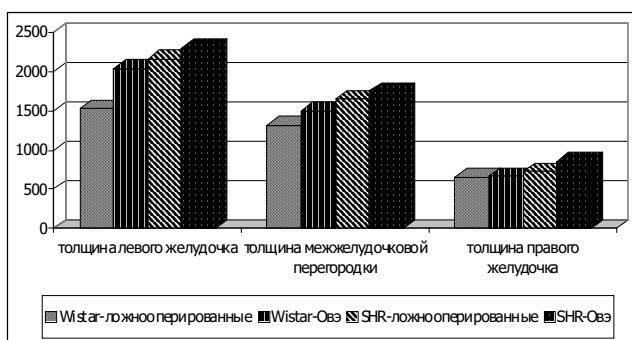


Рис. 4. Морфометрические данные толщины стенок желудочков сердца и межжелудочковой перегородки у крыс в эксперименте

морфологические признаки гипертрофии миокарда были у 62,5% животных, хотя повышения цифр артериального давления у них не было зарегистрировано.

Анализ морфометрических данных, полученных при изучении гипертензивных крыс (линия SHR), лож-нооперированных и с овариоэктомией, показал только тенденцию к увеличению площади мышечного ком-понента и полостей желудочков сердца, а также толщи-ны стенки левого желудочка и межжелудочковой пере-городки. После овариоэктомии достоверно увеличи-лась толщина стенки правого ( $p < 0,001$ ) желудочка сердца.

Существует несколько теорий, интерпретирующих патологические изменения сердечно-сосудистой сис-темы в периоде половой инволюции. На фоне дефици-та женских половых гормонов происходит активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензи-новой системы, что приводит к повышенной выработ-ке альдостерона корковым веществом надпочечников. Альдостерон способствует задержке натрия и жидко-сти в организме, отекам и повышению артериального давления. Помимо этого, альдостерон стимулирует фиброзные процессы в организме, воздействуя на не-эпителиальные минералокортикоидные рецепторы, расположенные на кардиомиоцитах, фибробластах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы [2]. Выраженные фиброзные изменения мио-карда лежат в основе диастолической дисфункции ле-вого желудочка.

Интересные выводы сделаны исследователями Jewell et al.: в условиях эстрогенной недостаточности отме-чается недостаточность тетрагидробиоптерина (кофер-мента, принимающего участие в синтезе оксида азота) и происходит активация нейрональной синтазы оксида азота с увеличением уровня кардиального супероксида, оказывающего повреждающее действие на мио-кард. В эксперименте на крысах при назначении селек-тивного ингибитора нейрональной оксид азота синта-зы у животных прекращался процесс ремоделирования и улучшалась диастолическая функция в условиях ова-риоэктомии, на фоне снижения уровня кардиального супероксида.

В выполненной работе получены новые данные о морфологии миокарда в условиях эстрогенной и про-гестероновой недостаточности.

## ВЫВОДЫ

1. В условиях дефицита женских половых гормонов происходит увеличение массы тела животных (более вы-раженное у нормотензивных крыс линии Wistar).
2. Овариоэктомия не приводит к повышению АД у нормотензивных крыс линии Wistar, но усугубляет те-чение артериальной гипертензии у крыс линии SHR.
3. В группах крыс линии Wistar и SHR после оварио-эктомии активизируются адаптивные репаративно-синтетические процессы. Происходят значительные

изменения в кардиомиоцитах с нарастанием метаболических повреждений. Определяется интерстициальный и периваскулярный склероз, максимально выраженный вокруг мелких сосудов микроциркуляторного русла.

4. Развитие искусственной менопаузы у нормотензивных крыс (линия Wistar) сопровождается морфологическими признаками гипертрофии стенки левого желудочка сердца в 62,5% случаев. У гипертензивных крыс (линия SHR) в условиях искусственной менопаузы наблюдается увеличение толщины стенки левого желудочка сердца и признаки перегрузки правых отделов в виде гипертрофии стенки правого желудочка, с тенденцией к дилатации полостей как левого, так правого желудочков сердца.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Groban L. et al. Progressive diastolic dysfunction in the female mRen(2). Lewis rat: influence of salt and ovarian hormones // J. Gerontol. A Bio. Sci. Med. Sci. 2008. № 63. P. 3–11.
2. Douglas S. et al. Effect of ovariectomy on blood pressure and venous tone in female SHR // Am. J. of Hypertension. 2008. Vol. 21. № 9. P. 983–988.
3. Dubey R. K. et al. The Protective Function of 17 $\beta$ -Estradiol in Aldosterone Salt-treated rats. 17 $\beta$ -Estradiol, its metabolites, and progesterone inhibit cardiac fibroblast growth // Hypertension. 1998. № 31(1. Part 2). P. 522–528.
4. Jose Dias da Silva et al. Heart rate and arterial pressure variability and baroreflex sensitivity // Life Sciences. 2009. № 84. P. 719–724.
5. Paula Anahi Arias-Loza et al. Medroxyprogesterone Acetate But Not Drospirenone Ablates // Hypertension. 2006. № 48. P. 994–1001.
6. Takahiro Mori et al. Enhanced cardiac inflammation and fibrosis in ovariectomized hypertensive rats: a possible mechanism of diastolic dysfunction in postmenopausal women // Hypertension Research. 2011. № 34. P. 496–502.

## РЕЗЮМЕ

О. О. Большакова, Т. Х. Юсипова, Г. М. Нутфуллина, И. А. Кузнецова

**Характеристика морфо-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы крыс в условиях экспериментальной постменопаузы**

Представлены данные об изменениях сердечно-сосудистой системы у крыс в модели постменопаузы. В условиях искусственной менопаузы происходит увеличение массы тела обеих групп животных, нарастание степени артериальной гипертензии у крыс линии SHR. У нормотензивных животных овариоэктомия не влияет на цифры АД. При морфологическом и морфометрическом анализе миокарда ЛЖ на фоне недостаточности женских половых гормонов отмечаются выраженные метаболические повреждения и активизируются адаптивные репаративно-синтетические процессы, что сопровождается признаками гипертрофии стенки левого желудочка сердца у 62,5% нормотензивных и у всех гипертензивных крыс.

**Ключевые слова:** постменопауза, овариоэктомия, ремоделирование миокарда, морфометрия.

## SUMMARY

O. O. Bolshakova, T. H. Yusipova, G. M. Nutfullina, I. A. Kusnetzova

**Morpho-functional changes of the cardiovascular system of rats in the experimental menopause model**

This paper deals with changes of the cardiovascular system in menopausal experimental model. There are weight gain in both groups of the rats and increase of the arterial pressure in SHR menopause model. Ovariectomy doesn't cause arterial hypertension in normotensive animals. Morphological and morphometrical analyses in estrogen deficiency showed marked metabolic injuries and activated adoptive reparative-synthetic process. Left ventricular hypertension develops in 62.5% of normotensive and all hypertensive animals.

**Key words:** postmenopause, ovariectomy, remodeling of myocardium, morphometry.

© В. Л. Сидоров, О. Д. Ягмуров, 2012 г.  
УДК 571.1.083.3:340.6

**В. Л. Сидоров, О. Д. Ягмуров**

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ИФА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Бюро судебно-медицинской экспертизы, Санкт-Петербург

В настоящее время в Российской Федерации отмечается значительный рост преступности, в частности, тяж-

ких преступлений против жизни, здоровья и достоинства граждан. Наиболее тяжкими преступлениями являются убийства, количество которых в последние годы не снижается, а также преступления сексуального характера. Зачастую убийства сопровождаются последующим расчленением трупов. В некоторых случаях проходит значительный срок между совершением противоправных действий и проведением экспертиз. За это время следы биологического происхождения на вещественных доказательствах, в частности, кровь и сперма, уничтожаются или значительно разрушаются под воздействием факторов внешней среды (света, температуры, атмосферных осадков, повышенной влажности и др.). Часть экспертиз по исследованию вещественных доказательств выполняются после того, как следы биологического происхождения на них целенаправленно подвергаются уничтожению (застыряются, замываются). Кроме того, у насильников все чаще встречаются случаи олигозооспермии и азооспермии. В связи с этим установление видов

вой принадлежности крови костных фрагментов, а также наличия спермы на вещественных доказательствах при использовании в экспертной практике традиционных лабораторных методов исследования, разработанных достаточно давно, вызывает определенные затруднения [7–9]. В отечественной судебно-медицинской литературе [6, 7] освещается проблема необходимости более чувствительных методов в экспертной практике для установления видовой принадлежности биологических объектов, в частности рекомендуется реакция иммунофлюоресценции (РИФ), которая достаточно широко применялась за рубежом в 80-е гг. XX столетия. Однако эта методика не нашла широкого применения в биологических отделениях территориальных бюро судебно-медицинской экспертизы в связи с трудоемкостью, невысоким качеством отечественных флюоресцирующих сывороток и субъективной оценкой полученных результатов [5]. Зарубежные исследователи используют для установления видовой принадлежности биологических объектов методы иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием антител против IgG человека [11], а также молекулярно-генетические технологии [10, 12, 14]. В последние годы достаточно широкое распространение получила также методика установления видовой принадлежности крови (одновременно с ее наличием) по гликофорину А человека [13]. Для определения наличия спермы во всех судебно-биологических отделениях территориальных бюро судебно-медицинской экспертизы самым распространенными и решающими до сих пор остаются морфологические и цитологические методы обнаружения сперматозоидов [1, 9].

Среди судебно-медицинских экспертиз, выполняемых при половых преступлениях, особо важным является установление факта полового сношения. Однако методы выявления и исследования пятен спермы до настоящего времени разработаны недостаточно, что диктует необходимость привлечения большого внимания к этому вопросу [3].

В отечественной судебно-медицинской литературе практически отсутствуют работы, в которых рассматривается возможность получения объективной количественной оценки результатов поисковых и иммунологических реакций, применяемых для установления наличия, а также видовой принадлежности биологических объектов в пятнах на вещественных доказательствах. Метод иммуноферментного анализа рекомендуется применять лишь в дот-варианте, для установления групповой принадлежности выделений по системам АВО и Lewis [4], а не на полистирольных планшетах и не для поисковых реакций. В последнее десятилетие интенсивно развивается в России молекулярно-генетическая экспертиза, в частности, оптимизируются методы выделения ДНК [2], но прежде чем выделять ДНК или устанавливать групповую принадлежность биологических объектов, например, крови и спермы, надо четко и доказательно установить их присутствие на вещественных доказательствах, а достаточно часто также и их принадлежность человеку, а не животному. Та-

ким образом, для проведения судебно-медицинских экспертиз по исследованию вещественных доказательств назрела острая необходимость в разработке и внедрении новых методик установления наличия спермы, видовой принадлежности крови, костных фрагментов и других биологических объектов, обладающих высокой чувствительностью, имеющих объективную количественную оценку полученных результатов, а также предусматривающих использование высокотехнологичного современного оборудования и лицензированных высококачественных реагентов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В судебно-биологическом отделении бюро судебно-медицинской экспертизы (СМЭ) Санкт-Петербурга активно применяется новая (адаптированная нами для целей судебной медицины) технология ИФА с использованием отечественных реагентов. С ее помощью достигается доказательное установление наличия спермы по простатическому специфическому антигену человека (ПСА) с помощью количественного твердофазного иммуноферментного анализа. Используемый тест-набор фирмы «Алкор Био» предназначен для определения ПСА-общего (в сыворотке крови человека есть как связанная с белком-переносчиком, так и свободная фракции ПСА). Свободная фракция активна и имеет важное диагностическое значение, в частности, если свободного ПСА в сыворотке крови больше нормы, это говорит о злокачественных процессах в простате.

Преимущество этого метода перед широко распространенными в настоящее время в судебно-медицинской практике морфологическими методиками, применяемыми для доказательного установления присутствия спермы на вещественных доказательствах, состоит в большей разрешающей способности: метод позволяет определять наличие спермы на объектах-носителях в случае малого количества (олигозооспермия) или отсутствия сперматозоидов (азооспермия), а также при разрушении сперматозоидов под действием внешних факторов.

Данная реакция обладает строгой специфичностью: положительный результат может быть получен только со спермой, причем спермой человека, а не животных. Специфичность методики гарантирована только при разведении экстракта из исследуемых объектов минимум в 50 раз (неразведенные экстракты из объектов, содержащих сыворотку крови, слюну, мочу, пот, влагалищный секрет могут давать неспецифический результат за счет присутствия в них незначительных количеств ПСА). По сравнению с применяемыми в ряде лабораторий иммунохроматографическими пластинами (на ПСА или семеногелин) этот метод позволяет осуществлять объективный и количественный учет результатов с последующей компьютерной обработкой данных, что дает возможность хранить их на жестком диске или других электронных носителях, а также при необходимости распечатывать и иллюстрировать заключение эксперта.

Преимущество разработанной нами методики заключается также в ее значительной экономичности по сравнению с иммунохроматографией.

Мы провели анализ экспертиз, в которых использовалась вышеуказанная усовершенствованная технология (официальное разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2011/247 от 22 августа 2011 г.), за 2010 г.

Кроме того, в судебно-биологическом отделении бюро судебно-медицинской экспертизы Санкт-Петербурга был разработан усовершенствованный вариант указанного метода, с использованием отечественного тест-набора реагентов для иммуноферментного определения общего IgG (иммуноглобулина G) человека «IgG-общий-ИФА-БЕСТ».

Преимущества этого метода перед широко распространенными в настоящее время в судебно-медицинской практике методиками встречного иммуноэлектрофореза (ВИЭФ), реакцией коагпреципитации (РКП) и реакцией иммунофлюоресценции (РИФ), применяемыми для установления видовой принадлежности биологических объектов, состоят в большей чувствительности по сравнению с ВИЭФ и РКП, а также в большей производительности и доказательности по сравнению с РИФ.

Методика установления видовой принадлежности биологических объектов по IgG человека с помощью количественного твердофазного ИФА может быть использована при судебно-медицинском исследовании вещественных доказательств для установления видовой принадлежности обнаруженных на них следов крови, следов выделений, а также для установления видовой принадлежности фрагментов костей, частиц органов и тканей биологического происхождения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования ПСА приведены в таблице. Расчет оптической плотности и концентрации осуществлялся по пяти пробам с самыми высокими и самыми низкими числовыми значениями.

Из данных таблицы видно, что метод ИФА по ПСА человека для доказательного наличия спермы в следах на вещественных доказательствах в судебно-биологическом отделении СПб БСМЭ применяется достаточно широко и весьма информативен, особенно после отрицательного морфологического исследования на наличие сперматозоидов в исследуемых объектах.

Высокая чувствительность технологии ИФА при определении IgG человека по сравнению с традиционными методами и реакциями, предназначенными для установления видовой принадлежности биологических объектов, определяет целесообразность ее применения при исследовании замкнутых следов биологического происхождения и биологических следов с большим сроком давности образования. Технология апробирована на заведомых об-

Результаты применения метода ИФА для доказательного установления наличия спермы в бюро СМЭ Санкт-Петербурга за 2010 г.

Экспертизы		Количество проб	Оптическая плотность, усл. ед. (M±m)	Концентрация, нг/мл (M±m)
наличие ПСА	количество			
Выявлен на в/д	27	(+) – 158	Минимальная из всех измеренных: 0,084±0,005	Минимальная из всех измеренных: 1,350±0,064
Не выявлен на в/д	51	(-) – 366	Максимальная из всех измеренных: 3,500±0,180	Максимальная из всех измеренных: 88,472±7,525
Всего	78	524	–	–

разцах крови, пота, слюны, человека, высушенных на марле, а также на фрагментах трубчатых человеческих костей. Чувствительность реакции обнаружения IgG – разведение 1:10 000 000.

В период с 1 января 2003 г. по 31 декабря 2010 г. в Бюро СМЭ Санкт-Петербурга и Ленинградской области вышеуказанным методом было исследовано более 3000 объектов. В ходе проведения экспертных исследований методом ИФА неоднократно были получены положительные результаты в пятнах, следах и участках на вещественных доказательствах, где реакцией встречного иммуноэлектрофореза видовую принадлежность биологических объектов установить не представилось возможным (т. е. была установлена их принадлежность человеку, а не животному). Показателен случай установления принадлежности фрагментов мышечной ткани, подвергшихся сильнейшим гнилостным изменениям.

## ВЫВОДЫ

На основе выполненной работы можно заключить, что по сравнению с традиционно используемыми для судебно-медицинского исследования методиками по установлению наличия спермы в пятнах на объектах-носителях и тампонах, а также по установлению видовой принадлежности биологических объектов разработанные и усовершенствованные нами технологии твердофазного иммуноферментного анализа успешно применяются в судебно-медицине и обладают целым рядом существенных преимуществ:

1) высокая чувствительность и специфичность в сочетании с объективной регистрацией и возможностью компьютерной обработки результатов. Документирование результатов ИФА в табличной форме позволяет дополнительно иллюстрировать заключения экспертов;

2) высокая экономичность методов, связанная со значительно меньшей стоимостью реагентов по сравнению с импортными пластинами для иммунохроматографии «PSA SEMIQUANT», «HEXAGON PSA», тестовых стрипов «RSID™-Semen», «Обти-тест» и другими, сходными с ними;

3) высокая технологичность и производительность методов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова С. Н., Любинская С. И. Установление наличия спермы цитологическим методом // Судебно-медицинская экспертиза. 1980. Т. 23. № 4. С. 30–33.

2. Иванов П. Л., Каганова Н. Л. Оптимизация методики экстрагирования ДНК из объектов судебно-генетической экспертизы // Судебно-медицинская экспертиза. 2009. Т. 52. № 5. С. 14–17.
3. Клевко В. А. и др. Актуальные и наиболее перспективные научные направления судебной медицины // Судебно-медицинская экспертиза. 2007. Т. 38. № 1. С. 3–8.
4. Лапенков М. И. и др. Определение АВН-Lewis-антигенов в следах выделений методом одностадийного иммуоферментного анализа в дот-варианте // Судебно-медицинская экспертиза. 2009. Т. 52. № 2. С. 18–21.
5. Пляксин В. О. и др. Биофизические методы исследования в судебной медицине // Лабораторные методы исследования в судебной медицине и задачи судебно-медицинской науки и практики по их совершенствованию: Материалы VIII Всерос. пленума судебных медиков. Нижний Новгород, 1994. С. 83–86.
6. Стегнова Т. В., Кисин М. В. Применение метода иммунофлюоресценции при экспертизе микроследов крови на орудиях травмы // Материалы 1-го Всерос. съезда судебных медиков. М., 1981. С. 103–105.
7. Томилин В. В., Барсегянц Л. О., Гладких А. С. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств. М: Медицина, 1989. 303 с.
8. Туманов А. К. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств. М.: Госюриздат, 1961. 576 с.
9. Туманов А. К. Основы судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств. М.: Медицина, 1975. 407 с.
10. El-Sayed Y. S. et al. Using species-specific repeat and PCR-RFLP in typing of DNA derived from blood of human and animal species // Forensic. Sci. Med. Pathol. 2010. Vol. 6. № 3. P. 158–164.
11. Hurley I. P. et al. Detection of human blood by immunoassay for applications in forensic analysis // Forensic. Sci. Int. 2009. Vol. 10. № 1–3. P. 91–97.
12. Luo H. et al. Species identification of biomaterials by amplifying 12S rRNA gene // Fa Yi Xue Za Zhi. 2008. Vol. 24. № 3. P. 185–188; 193.
13. Schweers B. A. et al. Developmental validation of a novel lateral flow strip test for rapid identification of human blood (Rapid Stain Identification—Blood) // Forensic. Sci. Int. Genet. 2008. Vol. 2. № 3. P. 243–247.
14. Zhang W. J. et al. Allele frequencies and species specificity of six short tandem repeat loci in Chinese population. [Article in Chinese] // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2004. Vol. 21. № 6. P. 587–590.

## РЕЗЮМЕ

В. Л. Сидоров, О. Д. Ягмуров

**Современные возможности методов количественного ИФА и результаты их использования в судебно-медицинской практике**

Доказано, что разработанные и усовершенствованные нами для установления наличия спермы на вещественных доказательствах и видовой принадлежности биологических объектов технологии твердофазного иммуоферментного анализа успешно применяются в судебной медицине и обладают целым рядом существенных преимуществ. Это высокая чувствительность и специфичность в сочетании с объективной регистрацией и возможностью компьютерной обработки результатов, высокая экономичность, связанная со значительно меньшей стоимостью реагентов по сравнению с импортными пластинами для иммунохроматографии, а также высокая технологичность и производительность методов.

**Ключевые слова:** иммуоферментный анализ, вещественные доказательства, наличие спермы, видовой принадлежности.

## SUMMARY

V. L. Sidorov, O. D. Yagmurov

**Modern facilities and methods of quantitative ELISA and result of their use in forensic practice**

The aim of the work is to show that the technology of enzyme-linked immunosorbent assay elaborated and improved by the authors for revealing the semen presence on the material evidences and for species specificity of the biological objects is successfully applied in forensic medicine and has a number of significant advantages. They are cost saving, associated with a significantly lower cost of the reagents versus the imported plates for immunochromatography, as well as high technology and performance technique

**Key words:** ELISA, material evidences, presence of sperm, species belonging.

## ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Роспечати». Подписной индекс для организаций и частных лиц – **29579**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

Телефон: (812) 234-27-78, 953-73-17

Факс: (812) 234-01-25

© Г. Н. Зарафьянц, О. Д. Ягмуров, 2012 г.  
УДК 340.6:378.961(470.23-2)

**Г. Н. Зарафьянц, О. Д. Ягмуров**

## **ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ В СПБГМУ ИМ. АКАД. И. П. ПАВЛОВА В СООТВЕТСТВИИ С НОВЫМ ГОСУДАРСТВЕННЫМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫМ СТАНДАРТОМ**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

В настоящее время учебный процесс в медицинских вузах проводится в соответствии с новым Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования 3-го поколения (ФГОС ВПО, далее – 3-й гос. стандарт). Стандарты утверждены Приказом Министерства образования и науки РФ по направлению подготовки (специальности) «Лечебное дело» (код 060101) и «Стоматология» (код 060201) (квалификация «степень» – специалист) соответственно 8 ноября 2010 г. и 14 января 2011 г., зарегистрированы в Министерстве юстиции РФ 20 декабря 2010 г. и 31 марта 2011 г.

3-й гос. стандарт имеет определенные отличия от 2-го гос. стандарта. Основным отличием, на наш взгляд, является компетентностный подход к образованию и, соответственно, новая расстановка акцентов в обучении студентов. В новом стандарте сказано, что результатами обучения должны быть «усвоенные знания, умения, навыки и освоенные компетенции».

Понятие «компетенция/компетентностный подход» получило распространение в XXI в. в связи с дискуссиями о проблемах и путях модернизации образования в России, в том числе высшего. В качестве «общего определения такого интегрального социально-личностно-поведенческого феномена как результата образования в совокупности мотивационно-ценностных когнитивных составляющих и выступило понятие компетенция/компетентность» [3]. Одни авторы [5] считают, что компетентность – это «не просто обладание знаниями, а постоянное стремление к их обновлению и использованию в конкретных условиях». Другие [1, 4] компетентность определяют как «готовность специалиста включиться в определенную деятельность». В «Глоссарии терминов рынка труда Европейского фонда образования» [2] определяют компетенцию как способность делать что-либо хорошо и эффективно; соответствие требованиям, предъявляемым при устройстве на работу, и способность выполнять особые трудовые функции. Знания, навыки, способности, мотивы, ценности и убеждения рассматривают как возможные составляющие компетентности, но

сами по себе они еще не делают человека компетентным, т. е. имеющим определенный потенциал возможности осуществлять те или иные действия. В Общих положениях «Приказа об утверждении и введении в действие ФГОС ВПО» дается следующее определение: компетенция – способность и готовность применять знания, умения, навыки и личностные качества для успешной деятельности в определенной области.

Компетенции можно рассматривать и шире: как освоение тех или иных форм мышления и деятельности. Применительно к специальности врача это выработка у студентов клинического мышления, а в судебной медицине – экспертного мышления. Будущий специалист должен проявлять творческую инициативу, самостоятельность, быть конкурентоспособным, мобильным. В области преподаваемой дисциплины «Судебная медицина» необходимо выработать у студентов – будущих врачей – профессиональную компетентность.

Согласно 3-му госстандарту, выпускник должен обладать общекультурными компетенциями (ОК) и профессиональными компетенциями (ПК). В ФГОС ВПО предусмотрены различные профессиональные компетенции. Например, выпускник должен обладать способностью и готовностью к формированию системного подхода к анализу медицинской информации, опираясь на всеобъемлющие принципы доказательной медицины (ПК-3); способностью и готовностью проводить судебно-медицинское освидетельствование живых лиц, трактовать результаты лабораторных исследований объектов судебно-медицинской экспертизы в случае привлечения к участию в процессуальных действиях в качестве специалиста или эксперта (ПК-8). Предусмотрены ПК, связанные с лечебной, диагностической, профилактической, организационно-управленческой, реабилитационной, научно-исследовательской и психолого-педагогической деятельностью.

В новом стандарте по дисциплине «Судебная медицина» несколько изменилось общее количество часов (в сторону уменьшения) и, главное, устанавливается аттестация студентов (промежуточная) не в виде экзамена, а в виде зачета. Так, на лечебном и педиатрическом факультетах общая трудоемкость дисциплины «Судебная медицина» составляет, по 3-му госстандарту, 108 ч (24 ч – лекции, 48 ч – практические занятия и 36 ч – самостоятельное изучение дисциплины), а по 2-му госстандарту составляла 126 часов (36 ч – лекции, 48 ч – практические занятия и 42 ч – самостоятельное изучение дисциплины). В то же время на стоматологическом факультете общая трудоемкость дисциплины «Судебная медицина» по 2-му и 3-му гос. стандартам составляет одинаковое количество часов: 72 часа (16 ч – лекции, 32 ч – практические занятия и 24 ч – самостоятельное изучение дисциплины). Изменения касаются лишь переноса срока обучения на VIII семестр (весенний семестр IV курса), а видом промежуточной аттестации является зачет.

Все вышеизложенные изменения, обусловленные принятием ФГОС ВПО 3-го пересмотра, требуют кардинальной реконструкции рабочих программ обучения на

всех факультетах – лечебном, стоматологическом, педиатрическом и др. В целях реализации компетентностного подхода, а также выполняя решение Ученого Совета и ректората СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова «Положение о балльно-рейтинговой системе организации учебного процесса на старших курсах», на кафедре судебной медицины и правоведения внедрена балльно-рейтинговая система (БРС) оценки результатов обучения, что способствует вовлечению университета в Болонский процесс. Разработка и реализация БРС на кафедре потребовала от профессорско-преподавательского состава интенсификации учебной, учебно-методической, учебно-организационной и воспитательной работы. Были составлены новые учебно-методические комплексы, включающие учебный план, рабочие программы, методические материалы, банк тестовых заданий, визуализированные задания и т. д. в соответствии с новым ФГОС ВПО 3-го поколения с использованием БРС.

В качестве примера приводим некоторые позиции «Положения о БРС организации учебного процесса по дисциплине «Судебная медицина». Общее количество баллов за дисциплину «Судебная медицина» – 100, из них 60 баллов – это «семестровый» рейтинг студента и 40 баллов – зачет (или экзамен). Предусмотрены различные виды деятельности студентов: теоретическая подготовка (26 баллов), практические умения (20 баллов), самостоятельная подготовка (6 баллов) и дисциплина (8 баллов). В зачетную книжку и экзаменационную ведомость выставляются итоговая оценка и итоговый рейтинговый балл.

Минимальное допустимое количество баллов по предмету – 55 (35 баллов – минимальное за семестр, которое является основанием для допуска студента к экзамену или зачету и 20 баллов – минимальное за экзамен или зачет).

В разделе теоретической подготовки предусмотрены следующие виды работ по 8 основным учебным субмодулям:

- процессуальные и организационные основы судебно-медицинской экспертизы (СМЭ), танатология, установление давности наступления смерти; СМЭ трупа новорожденного младенца;
- СМЭ в случае смерти от асфиксии; воздействия крайних температур, электричества и других физических факторов;
- судебно-медицинская экспертиза отравлений;
- СМЭ повреждений, причиненных тупыми предметами (в том числе в случаях падения с высоты, транспортной травмы и ЧМТ);
- СМЭ огнестрельных повреждений, взрывной травмы, повреждений из газового ствольного оружия и огнестрельного оружия самообороны ударного действия;
- СМЭ повреждений, причиненных острыми предметами;
- СМЭ (освидетельствование) потерпевших, обвиняемых и других лиц (состояния здоровья, тяжести вреда здоровью, при спорных половых состояниях и половых преступлении и др.);
- лабораторные методы исследования в судебной медицине; экспертиза вещественных доказательств; установ-

ление повреждающего фактора и вида травмирующего воздействия, характеристик орудия травмы; методы идентификации личности.

По каждому из этих субмодулей имеются тесты, часть из которых студенты решают на компьютере в режиме online. Результаты заносятся автоматически в электронный журнал, доступ к которому имеется на официальном сайте университета (дистанционное обучение). Каждый студент университета, преподаватели, деканы курсов и факультетов имеют код доступа к электронному журналу. Разработана форма оценочных средств, используемых в процессе освоения этих субмодулей, в виде тестирования, описания препаратов (макропрепаратов влажных и костных и микропрепаратов), собеседования, решения ситуационных задач, составления судебно-медицинских документов. Положение о БРС на кафедре имеется на сайте университета. Согласно положению о БРС, в процессе изучения курса судебной медицины предусмотрено написание студентами ряда письменных работ. Например, «Акта судебно-медицинского исследования трупа», «Заключения эксперта», «Протокола осмотра места происшествия и трупа на месте его обнаружения». Для внедрения компетентностного подхода обучения студентов важное значение имеет анализ и экспертная оценка повреждений. С этой целью студенты участвуют в судебно-медицинском исследовании трупа, изучают макро- и микропрепараты по судебно-медицинской травматологии, отравлениям и др. По результатам работы студенты формулируют диагноз и составляют выводы. Сутью этих работ является не только изучение принципов и методов экспертной диагностики и оценки течения патологических процессов при механической травме и других внешних воздействиях (механическая асфиксия, отравления, действие крайних температур и др.), но и выработка студентами практических навыков (профессиональных компетенций). Эти работы носят как обучающий, так и проверочный характер. Преподаватели оценивают в баллах каждую из этих работ согласно разделам «Практические умения» и «Самостоятельная подготовка» в положении о БРС. В связи с проверкой большого объема письменных работ (не менее 6 позиций у каждого студента) значительно возрастает нагрузка на каждого преподавателя.

Компетентностный подход к изучению судебной медицины на стоматологическом факультете базируется на том, что основной целью является не только формирование у врача-стоматолога основных понятий в области судебной медицины, но и подходов к экспертной оценке повреждений зубочелюстной системы, объема и качества стоматологической помощи населению, а также идентификации личности по стоматологическому статусу. Эти особенности учтены в разработанном кафедрой «Положении о БРС по организации учебного процесса по преподаванию дисциплины «Судебная медицина» на стоматологическом факультете».

Видами самостоятельной работы студентов являются работа с основной и дополнительной учебной литературой, учебно-методическими пособиями, работа на ПК



в Internet, с электронными версиями учебно-методических пособий, составление судебно-медицинских документов, выполнение визуализированных заданий.

Таким образом, применение БРС мотивирует студентов к посещению лекций, к систематической работе на практических занятиях и самостоятельно, в том числе и в режиме on-line, и, таким образом, позволяет им лучше усвоить материал. Преподаватель осуществляет количественную оценку освоения учебной программы каждым студентом, при этом подсчет рейтинга унифицирован. Повышается состоятельность в учебе, студенты могут повысить свой рейтинг не только по степени формирования компетенций, включающих результаты учебы (знания, умения, навыки), но и личностные качества (дисциплина, ответственность, инициатива и др.). Это особенно важно в работе врача. Кроме того, в настоящее время в правилах приема в интернатуру и ординатуру критериями оценки претендентов, помимо вступительных испытаний, будут являться средний балл за время обучения в вузе (итоговый рейтинг), а также средний балл (итоги промежуточной аттестации) по профильной специальности, например, по судебной медицине.

Таким образом, компетентностный подход в обучении студентов медицинских вузов по дисциплине «Судебная медицина» в соответствии с ФГОС ВПО 3-го поколения, заключается не столько в выработке у них узкопрофессиональных практических навыков, сколько в более широкой подготовке, позволяющей будущему специалисту в сложной ситуации найти правильный путь решения любых проблем медицинского, юридического, экспертного характера. Но, как было изложено выше, нельзя ограничиваться только знаниями, умениями и доведенными до «автоматизма» навыками. Необходимо «привить» студентам умения применять их в своей будущей работе, т. е. выработать профессиональные компетенции, самыми главными из которых являются формирование клинического и экспертного мышления.

Наибольшее значение в судебной медицине имеют профессиональные компетенции, для лучшего усвоения которых в период учебного процесса применяется балльно-рейтинговая система (БРС). Преподаватель может корректировать учебный процесс и оказывать воспитательное воздействие на студентов, формировать у них способность к самооценке как к средству саморазвития и самоконтроля.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байденко В. И., Джерри ван Зантворт. Модернизация профессионального образования: современный этап / Европейский фонд образования. М., 2003.

2. Глоссарий терминов рынка труда, разработки стандартов образовательных программ и учебных планов / Европейский фонд образования. ЕФО, 1997.

3. Зимняя И. А. Иерархическо-компонентная структура воспитательной деятельности // Воспитательная деятельность как объект анализа и оценивания: сборник / под общ. ред. И. А. Зимней. М., 2003.

4. Компетенции в образовании: опыт проектирования: сб. науч. тр. / под ред. А. В. Хуторского. М.: ИНЭК, 2007. 327 с.

5. Чошанов М. А. Гибкая технология проблемно-модульного обучения: метод. пособие М.: Народное образование, 1996. 160 с.: ил. (Библиотечка журнала «Народное образование». 1996. № 2).

## РЕЗЮМЕ

*Г. Н. Зарафьянц, О. Д. Ягмуров*

**Особенности преподавания судебной медицины в СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в соответствии с новым государственным образовательным стандартом**

В соответствии с государственным образовательным стандартом 3-го поколения, при обучении студентов необходимо основное внимание уделять системности знаний и компетентностному подходу к образованию. Составляющими компетентности являются профессиональные знания, навыки, умения, способности и общекультурные компетенции, которые позволяют будущему специалисту иметь потенциальную возможность осуществлять те или иные действия. Наиболее важными профессиональными компетенциями врача является освоение им клинического и экспертного мышления. Балльно-рейтинговая система оценки знаний – это эффективная система рейтингового контроля оценки усвоения профессиональных компетенций.

**Ключевые слова:** компетенции, образовательный стандарт, судебная медицина, балльно-рейтинговая система.

## SUMMARY

*G. N. Zarafants, O. D. Yagmurov*

**Features of teaching of forensic medicine in I. P. Pavlov St-Petersburg State Medical University according to the new state educational standard**

In according with the State Educational Standard of the 3d generation the main attention in training the students is to be given to competent approach to tuition. The components of competence are professional knowledge, skills, abilities and common cultural competence which allow the future expert to have a potential opportunity to carry out his/her duties. The most important professional competence of a doctor is development of clinical and expert thinking. The point-rating system of knowledge estimation is an effective system in the rating control of estimation of professional competence mastering.

**Key words:** competence, educational standard, forensic medicine, point-rating system.

© О. Д. Ягмуров, Г. Н. Зарафьянц, А. И. Русанова, 2012 г.  
УДК 34:378.961(470.23-2)

**О. Д. Ягмуров, Г. Н. Зарафьянц,  
А. И. Русанова**

## **ПРЕПОДАВАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ «ПРАВОВЕДЕНИЕ» В СПбГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Преподавание дисциплины «Правоведение» по новым федеральным государственным образовательным стандартам высшего профессионального образования (ФГОС ВПО) по специальностям «Лечебное дело», «Стоматология», «Физическая культура для лиц с отклонениями в состоянии здоровья (адаптивная физическая культура)», вступившим в силу в 2011–2012 учебном году, дает возможность установить тесную взаимосвязь между, казалось бы, непрофильной для вуза дисциплиной «Правоведение» и клиническими дисциплинами. Это позволит повлиять на воспитание нового поколения современных врачей в правовом государстве, где регулирование отношений в сфере охраны здоровья предоставлено закону.

В мае 2011 г. Президент РФ утвердил «Основы государственной политики России в сфере развития правовой грамотности и правосознания граждан», в которых говорится, что развитие правового государства, формирование гражданского общества и укрепление национального согласия в России требуют высокой правовой культуры, без которой не могут быть в полной мере реализованы такие базовые ценности и принципы жизни общества, как верховенство закона, приоритет человека, его неотчуждаемых прав и свобод, обеспечение надежной защищенности публичных интересов.

В указанном документе подчеркивается, что к факторам, оказывающим влияние на формирование правовой культуры и позитивного типа правосознания, в том числе, относится качественный уровень воспитания и обучения в образовательных учреждениях различного типа и вида, в том числе закрепление и развитие у обучающихся основ правосознания [2].

Осознание важности этого вопроса, по-видимому, и обусловило увеличение количества часов, отведенных для преподавания правоведения по ФГОС ВПО 3-го поколения, в 2 раза [1]. По 2-му образовательному стандарту, общая трудоемкость дисциплины на стоматологическом факультете составляла 54 часа, на лечебном факультете – 57 часов. Согласно 3-му образовательному стандарту, учебная нагрузка составляет по 108 часов на обоих факультетах.

В соответствии с введенным ФГОС ВПО, правоведение в основных образовательных программах (ООП) отнесено к базовой (обязательной) части подготовки специалиста. При этом преподавание дисциплины предус-

мотрено на первых трех курсах обучения студентов в вузе. На стоматологическом факультете обучение будет осуществляться в два этапа во II и V семестрах (I и III курсы); на лечебном факультете – в один этап в III семестре (II курс) [1].

Такое распределение учебной нагрузки, по нашему мнению, не является оптимальным.

С одной стороны, правовая подготовка будущих врачей перед изучением клинических дисциплин дает возможность более осознанно овладеть профессиональными знаниями, исходя, в том числе, из правового регулирования оказания медицинской помощи в соответствии с действующим законодательством. В последние годы в РФ многое делается для правового регулирования медицинских вопросов. Ведется активная разработка и внедрение стандартов оказания медицинской помощи. 21 ноября 2011 г. был принят Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», который подробно разъясняет и усиливает правовую позицию как медицинского персонала, так и пациента. До настоящего времени не сложились единые взгляды на правила разрешения правовых споров, связанных с качеством оказания медицинской помощи. Если в недалеком прошлом в правоприменительной практике ведомственная точка зрения на ту или иную проблему в здравоохранении была приоритетной, то в современных условиях приоритетными являются права личности. Для разрешения возникающих споров медицинского характера необходимо, исходя из законных интересов субъектов права, принимать решения правовыми средствами, с учетом медицинской специфики.

В соответствии с новыми ФГОС ВПО, предусмотрены следующие требования к освоению ООП подготовки специалиста: выпускник должен обладать общекультурными компетенциями (ОК), в том числе способностью и готовностью к анализу мировоззренческих, социально и личностно значимых проблем и процессов, значимых политических событий и тенденций, к ответственному участию в политической жизни, оценке политики государства, а также обладать профессиональными с точки зрения права компетенциями (ПК), в том числе способностью и готовностью реализовать этические и деонтологические аспекты врачебной деятельности, нормативную правовую базу деятельности медицинского работника соответствующей специальности (знать основы законодательства РФ, основные нормативно-технические документы по охране здоровья населения, основы страховой медицины в РФ и т. п.) [1].

На основе вышесказанного представляется целесообразным разделить преподавание дисциплины «Правоведение» на два этапа: первый, включающий усвоение общекультурных компетенций будущим врачом, в том числе правовой культуры, и второй, касающийся достижения им профессиональных компетенций.

На первом этапе до изучения студентами основных клинических дисциплин было бы предпочтительнее дать им понимание теоретических положений современной

теории права и государства, публичного и частного отраслей права. Привить навыки работы с учебной и научной литературой, ориентирования в сложной системе действующего законодательства, самостоятельного подбора нормативных правовых актов к конкретной практической ситуации, развить способность анализировать современные государственно-правовые и экономико-правовые процессы, что неоспоримо способствовало бы осмыслению права как одного из важнейших социальных регуляторов общественных отношений.

Следующим этапом стало бы освоение правовых вопросов оказания медицинской помощи при изучении конкретных клинических дисциплин, а также организации здравоохранения. И как резюмирующая часть правового образования молодого врача выступило бы обобщение всех полученных ранее знаний, умений и навыков по вопросам правовой культуры гражданина РФ и медицинского права, а также изучение юридической ответственности медицинских учреждений и медицинских работников на старших курсах университета при изучении второй части дисциплины «Правоведение».

И хотя в новом государственном стандарте изучение дисциплины «Правоведение» на стоматологическом факультете запланировано в два этапа, к сожалению, оно предусмотрено только на младших курсах (I и III).

Содержанием педагогики права должны быть не только конкретные нормы закона, а, прежде всего, основные юридические понятия и конструкции, способы и формы их практического использования в различных правовых системах. Право должно преподаваться как наука (система научных знаний), а не как комментарий к действующему законодательству [4].

Широкая связь правовых и сугубо медицинских проблем подтверждает мнение о том, что преподавание права только на I–III курсах медицинского института не дает желаемого результата. На этом этапе обучения студенты еще не имеют достаточного профессионального кругозора и соответствующего социального опыта, чтобы понять необходимость правовых знаний в практической деятельности врача [5].

В ходе реализации образовательной программы по правоведению, согласно ФГОС ВПО, задачей преподавателя является не только дать знания, несомненно являющиеся ядром правовой идеологии, но и сформировать эмоционально-волевую сторону личности, правовоззрение студента как гражданина РФ.

При этом особое значение приобретает введение и развитие на кафедре инновационных методов в преподавании правоведения (проведение деловых игр в виде организации судебных процессов с участием студентов в качестве судей и сторон процесса, с использованием, в том числе, комиссионных судебно-медицинских экспертиз по «врачебным делам»; контроль знаний методом тестирования с удаленным доступом, что является не только средством контроля, но и средством обучения и служит развитию и закреплению системного подхода к изучению правовых понятий, категорий, явлений; проведение те-

матических круглых столов, лекций-дискуссий, использование дистанционного обучения, системы Internet обеспечения учебного процесса и т. д.), а также проведение элективов по правоведению. Педагогический эффект от данных инноваций связан с развитием у студентов правосознания, выработкой у них логического мышления, развивающегося в процессе выбора правовых норм, их адаптацией в использовании российского законодательства в жизненных ситуациях и профессиональной деятельности.

Большое количество часов по ФГОС ВПО отводится на самостоятельную подготовку студентов, что является важной составляющей процесса обучения и формирования у студентов элементов самостоятельного правового мышления. Для реализации этой задачи в рамках самоподготовки на кафедре разработано выполнение контрольной работы по правоведению, включающей в себя четыре вида заданий: 1) ответы на вопросы (пять вопросов) по предложенному нормативно-правовому акту отрасли права, изучаемой по образовательной программе; 2) решение ситуационной задачи по медицинскому праву; 3) составление перечня законов и подзаконных актов, регулирующих предложенные преподавателем правоотношения; 4) анализ случая из судебной практики по предложенным преподавателем правоотношениям. Выполнение данной работы требует от студентов умения использовать правовые нормы, проводить правовой анализ нормативно-правовых актов, развивает навыки поиска и использования информации с электронных правовых сайтов.

Правовая педагогика, как отмечали ряд ученых правоведов (Н. С. Алексеев, Н. В. Дыбовская, В. Н. Бурлаков и др.), сможет стать самостоятельной областью знания и обрести собственный методический потенциал лишь при условии, если будет опираться на прочный фундамент знаний об объекте воздействия правового воспитания [3].

В связи с вышеизложенным, по нашему мнению, преподаватели правоведения в медицинских вузах должны иметь два высших образования – не только юридическое, но и медицинское. Так, например, на кафедре судебной медицины и правоведения СПбГМУ преподаватели данной дисциплины имеют два высших образования: профильное (лечебное дело, со специализацией по судебной медицине, и стоматология) и юридическое, что позволяет освещать правовые вопросы, в том числе в области здравоохранения, в более широком и глубоком объеме с осознанием взаимосвязей и опытом личной практической реализации права.

Немаловажным фактором успешного усвоения дисциплины, особенно профессиональных компетенций, по нашему мнению, должно стать ее преподавание на кафедре судебной медицины и правоведения, так как вопросы медицинского права и юридической ответственности медицинских организаций и медицинских работников неразрывно связаны с профессиональной деятельностью врачей – судебно-медицинских экспертов. Существует и обратная связь – все аспекты деятельности

в судебно-медицинской экспертизе базируются на процессуально закрепленной основе, т. е. неразрывно связаны с российским законодательством.

## ВЫВОДЫ

1. Преподавание дисциплины «Правоведение» на всех факультетах целесообразно разделить на два этапа: первый, включающий усвоение общекультурных компетенций будущим врачом, в том числе правовой культуры, и второй, касающийся обучения и достижения профессиональных компетенций.

2. Изучение медицинского права и юридической ответственности медицинских учреждений и медицинского персонала на всех факультетах целесообразно проводить со студентами старших курсов (2-й этап) после изучения ими основных клинических дисциплин.

3. Для успешной реализации учебного процесса по дисциплине «Правоведение» в медицинских вузах оптимальным является наличие у преподавателя, наряду с юридическим, и медицинского образования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. «Об утверждении и введении в действие Федерального государственного образовательного стандарта Высшего профессионального образования по направлению Подготовки (специальности) 060101 лечебное дело (квалификация (степень) «специалист»): Приказ Министра образования и науки Российской Федерации от 8 ноября 2010 г. № 1118 // Справочно-правовая система «Гарант»: [Электронный ресурс] / НПП «Гарант-Сервис» Послед. обновление 19.12.11.

2. «Об утверждении и введении в действие федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060201 Стоматология (квалификация (степень) «специалист»): Приказ Министерства образования и науки Российской Федера-

ции от 14 января 2011 г. № 16 // Справочно-правовая система «Гарант»: [Электронный ресурс] / НПП «Гарант-Сервис». Послед. обновление 19.12.11.

3. «Основы госполитики России в сфере развития правовой грамотности и правосознания граждан», утв. Президентом Российской Федерации 4 мая 2011 г. // Справочно-правовая система «Гарант»: [Электронный ресурс] / НПП «Гарант-Сервис». Послед. обновление 19.12.11.

4. *Егоров В. В.* Правовое образование в неюридических вузах: некоторые проблемы в педагогике права // URL: www.viperson.ru.

5. *Бабаханян, Р. В., Волкова С. В.* О методах преподавания курса «Правоведение» // Правоведение. 1994. № 1. С. 120–122.

## РЕЗЮМЕ

*О. Д. Ягмуров, Г. Н. Зарафьянц, А. И. Русанова*

**Преподавание дисциплины «правоведение» в СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова**

Рассмотрены основные задачи, стоящие перед преподавателями дисциплины «Правоведение» в медицинских вузах в соответствии с новым государственным образовательным стандартом. Представлены наиболее оптимальные и целесообразные, по мнению авторов, пути решения данных задач с учетом медицинской специфики вузов.

**Ключевые слова:** правоведение, медицинское право, правовая культура, правовое мышление.

## SUMMARY

*O. D. Yagmurov, G. N. Zarafians, A. I. Rusanova*

**Teaching of jurisprudence in I. P. Pavlov St-Petersburg State Medical University**

The paper deals with the main problems facing the jurisprudence lecturers of medical universities in view of the new State Educational Standard. The most optimal ways to solving the problem the authors present the most optimal and appropriate ways to solving the problems, taking into account specifics of medical universities.

**Key words:** jurisprudence, a medical law, legal culture, legal thinking.

## ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки» Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова – официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках» СПбГМУ, является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, иллюстрации, обсуждение результатов, список литературы. Аналогичную структуру имеют и краткие сообщения.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей. На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (авторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

## ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

*Статьи* представляются в редакцию на дискетах, подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (версия 7.0 и выше) (дискета 1,44 МВ или CD) с распечаткой текста на бумаге в двух экземплярах. Работы должны быть напечатаны через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 25 мм.

*Таблицы.* Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовки, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ-1-5-68.

*Рисунки* должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги или ватмана, размером не более 20×30 см, черной тушью; *микрофотографии и рентгенограммы* – на глянцева бумаге (холодный глянец). Размер фотографий – 9×12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подрисуночные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих **электронную версию**, необходимо представлять ее **в виде отдельного файла в форматах \*.tif, \*.pcx, \*.bmp, \*.xls** и т. п. на CD или дискете.

Для оригинальной статьи суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напечатанных через 2 интервала.

Краткое сообщение (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций и таблиц – не более трех, список использованной литературы в краткое сообщение не включается, резюме не требуется.

Объем и оформление других видов работ (обзоры, лекции или иное) согласуются с Редакцией заранее.

## СТАТЬИ, НАПРАВЛЕННЫЕ В ЖУРНАЛ, ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ

*Титульный лист* (печатается на отдельной странице) включает ФИО автора (соавторов), место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и подпись автора (соавторов). В нижней части этого листа следует проставить

должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

*Список литературы* (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, – среди работ отечественных авторов.

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например, [1]).

*Резюме*, объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6) **на русском и английском языках**.

## РАЗНОЕ

1. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
2. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
3. Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
4. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки – через одну неделю.
5. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
6. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются.

## ОФОРМЛЕННЫЕ В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМИ ПРАВИЛАМИ РУКОПИСИ СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,  
Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефоны: 234-27-78, 499-68-94  
факс: 8 (812) 233-45-88  
e-mail [publicher1@mail.ru](mailto:publicher1@mail.ru)  
[www.spb-gmu.ru](http://www.spb-gmu.ru)

**Главный редактор** – академик РАМН, профессор *Н. А. Яцук*

**Зам. главного редактора** – профессор *Э. Э. Звартау*

**Отв. секретарь** – профессор *Л. А. Алексина*; телефон 499-70-81 (634 местный).

## REGULATIONS FOR AUTHORS

The Record of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU Record), is the official journal of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU). It publishes reports on a broad spectrum of medical and related issues, either fundamental or applied, as well as reviews and tutorials. The general criteria for publication of a manuscript submitted to the IPP-SPSMU Record, is novelty and significance in theoretical and/or practical aspects. High priority is given to a manuscript that had not been published elsewhere other than as an abstract. A usual type of the manuscript is a Regular Article, which incorporates Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion, and List of References. The analogous sections should be presented in a Short Communication type of an article. Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles should be agreed with the Editorial Office beforehand unless requested by the Editorial Board itself, or reported on and approved for publication at a regular meeting of the Scientific Board of the IPP-SPSMU.

The Editorial Board assigns manuscripts to two external experts for reviewing. On the basis of the written reviews and the decision of the Editorial Board, a manuscript is to be either accepted or rejected; it can be also sent to the author (authors) for alterations in accordance with the reviewers comments.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in such journal issues and contents sequences that are considered optimal for the Journal.

### MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9×12 cm) or two composite (14×18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

#### Title page

The title page bears name(s) of author(s), title of the manuscript, institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

#### Summary

On a separate sheet summary should be prepared, in 200 words or less, followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

#### Disk Submission

The disk (1.44 MB, CD) file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Mackintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

### MISCELLANEOUS

1. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.

2. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within two months and two weeks after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.

3. Author and reviewer royalties for papers published and revised in the IPP-SPSMU Record are not provided for.

4. The manuscripts rejected by the IPP-SPSMU Record are not to be returned to the contributors.

**SUBMISSION ADDRESS:**

IPP-SPSMU Record  
I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University  
6/8 Leo Tolstoy Str., 197022,  
St. Petersburg, Russian Federation

Tel.: 7 (812) 234-27-78 or 7 (812) 499-68-94  
Fax: 7 (812) 233-45-88  
E-Mail [publicher1@mail.ru](mailto:publicher1@mail.ru)  
[www.spb-gmu.ru](http://www.spb-gmu.ru)

---

---